242

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

242

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1912 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Par **Julien-Henri-Pierre WEISGERBER**

Né à Paris, le 1er juin 1885

ÉTUDE

SUR

L'ÉTAT ACTUEL DE LA VACCINATION

CONTRE LA FIÈVRE TYPHOIDE

Président : M. CHANTEMESSE, *professeur.*

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	WEISS.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	ACHARD.
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	MARFAN.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD.
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE.
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique opthalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNES.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN.

Agrégés en exercice.

MM.

BALTHAZARD	DESGREZ	LECÈNE	OMBREDANNE
BERNARD	DUVAL (Pierre)	LENORMANT	PROUST
BRANCA	GOUGEROT	LEQUEUX	RATHERY
BRINDEAU	GREGOIRE	LERI	RETTERER
BROCA (André)	GUENIOT	LŒPER	RICHAUD
BRUMPT	GUILLAIN	MACAIGNE	ROUSSY
CAMUS	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
CARNOT	JOUSSET (André)	MORESTIN	SCHWARTZ
CASTAIGNE	LABBÉ (Marcel)	MULON	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NICLOUX	TERRIEN
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	NOBÉCOURT	TIFFENEAU
COUVELAIRE		OKINCZYC	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CHANTEMESSE

Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Commandeur de la Légion d'Honneur.

A MES PARENTS

ÉTUDE

SUR

L'ÉTAT ACTUEL DE LA VACCINATION

CONTRE LA FIÈVRE TYPHOIDE

I

La vaccination contre la fièvre typhoïde compte actuellement en France parmi les plus importantes questions médicales à l'étude. Dans notre pays, cette maladie est en effet particulièrement fréquente et meurtrière ainsi qu'en font foi les dernières statistiques qui pour les dix-sept dernières années portent à 161.000 le nombre des décès.

L'homme est menacé de tous côtés, par l'eau, les différents aliments, les porteurs de bacilles qui ignorants du danger qu'ils font courir à ceux qui les approchent sèment pour ainsi dire le mal autour d'eux.

Les moyens de lutte sont nombreux et efficaces dans certaines circonstances. L'adduction d'eau pure et saine, l'évacuation des matières usées, la désinfection soigneusement appliquée ont rendu bien des services et ont fait baisser considérablement la morbidité et la mortalité typhiques. Dans l'armee en particulier, si éprouvée

encore il y a peu d'années, à la suite de mesures prophylactiques énergiques la morbidité est passée de 4.884 cas en 1888 à 1.708 en 1909 et la mortalité de 801 à 211 pour la même période. Dans certaines villes, l'adduction d'eau pure a coïncidé avec une diminution très frappante des cas de fièvre typhoïde. A Londres par exemple, la mortalité qui était de 17,7 pour 100.000 habitants est tombée à 5,3 à la suite des travaux d'amenée d'eau potable.

Mais malgré tous les moyens prophylactiques que l'on peut employer, l'infection typhique est toujours menaçante, même dans les grandes villes, très surveillées au point de vue de l'hygiène générale. A Paris pendant la période écoulée de 1901 à 1907 on observe 15.376 cas et 2.189 décès. A Berlin de 1901 à 1906, 4.332 cas et 664 décès. C'est la population jeune qui paye le plus lourd tribut à la maladie ; les jeunes gens de 15 à 25 ans étant les plus souvent atteints. Cette affection est d'autant plus redoutable qu'elle se propage très rapidement et prend facilement l'étendue d'une véritable épidémie.

Les mesures de précaution, relativement faciles à prendre dans les villes sont d'une exécution beaucoup plus difficile dans les campagnes, les habitations très espacées rendent la surveillance peu efficace. Les habitudes des paysans ne permettent souvent pas de prendre les mesures nécessaires ; les municipalités ne sont pas suffisamment outillées pour pouvoir effectuer les désinfections urgentes. Aux colonies les difficultés sont rendues encore plus grandes, par l'éloignement, le manque généralement total d'hygiène des populations indigè-

nes. Dans l'armée les troupes aussitôt sorties de leurs casernements changent d'existence ; en campagne, en manœuvres, elles vivent dans de mauvaises conditions hygiéniques, sont plus difficiles à surveiller et d'autant plus aptes à contracter la maladie. En cas de guerre, les conditions seraient rendues encore plus mauvaises du fait de l'encombrement, du surmenage et de l'insuffisance de l'alimentation.

Dans toutes ces circonstances la véritable prophylaxie serait une vaccination qui mettrait chaque individu à l'abri de la maladie. Cette vaccination existe et a déjà fait largement ses preuves. Découverte expérimentalement par Chantemesse et Widal en 1888, elle fut pour la première fois appliquée à l'homme en 1896 par Pfeiffer et Kolle. Wright presque simultanément commença la vaccination en Angleterre. De 1896 à 1904 l'armée anglaise en bénéficia pendant la guerre du Transvaal, aux Indes, en Egypte, à Chypre, à Gibraltar.

Devant les résultats obtenus, les Allemands n'hésitèrent pas à vacciner la moitié de leurs soldats qui firent campagne contre les Hurons. Puis aux Etats-Unis la pratique de la vaccination se répandit largement dans l'armée, où elle donna des résultats tellement concluants, qu'elle fut rendue récemment obligatoire (décret de juin et octobre 1911) pour toutes les troupes de l'armée de terre, la marine, le corps des douanes.

En France enfin les premiers essais dans l'armée furent tentés l'année dernière sur les frontières algéro-marocaines où ils ont donné toute satisfaction et prouvé l'efficacité de la méthode.

II

Les premiers essais de vaccination contre la fièvre typhoïde sur les animaux datent de 1886. Les Allemands Simmonds et Frænkel, Sirotinin, Beumer et Peiper, après avoir réussi à faire périr des petits animaux en leur injectant du bacille typhique, constatèrent que ces animaux résistaient si, préalablement, on leur avait inoculé de faibles doses de culture vivante de bacilles d'Eberth. Mais plusieurs de ces auteurs et notamment Sirotinin, Beumer et Peiper (*Zeitschrift f. Hygiene*, 1886), niaient qu'il s'agisse là de vraie fièvre typhoïde et n'admettaient la spécificité ni de la maladie ni de l'immunisation.

Ils admettaient que les animaux inoculés avec du bacille d'Eberth mouraient de la même façon que si on leur avait injecté des microbes quelconques non spécifiques et non virulents. La cause de la mort était pour eux une substance non spécifique qu'ils appelaient mycoprotéine et qui existe dans le protoplasme de tous les microbes en général.

En 1887, Chantemesse et Widal observèrent que les stries des tubes de gélatine sur lesquelles avaient été cultivés des bacilles typhiques et dont la surface avait

été raclée, ne permettaient pas le développement de nouveaux bacilles d'Eberth qu'on y ensemençait. Le terrain était devenu comme vacciné. Il se faisait donc dès le milieu de culture un phénomène analogue à celui qui survient dans le sang du malade après une fièvre typhoïde. On a constaté, en effet, depuis longtemps, que cette maladie récidivait rarement chez le même individu. Une première atteinte semble immuniser le malade contre une atteinte ultérieure.

C'est en 1888 (1) que Chantemesse et Widal publièrent leurs expériences vraiment décisives sur la possibilité de vacciner les animaux d'une manière pratique et dépourvue de dangers, contre la vraie fièvre typhoïde, maladie caractérisée par la pullulation du bacille typhique dans le corps des animaux qui l'avaient reçu.

Ils établirent d'une part que des souris succombaient à la suite d'injections de cultures typhiques *virulentes* avec des lésions très comparables à celles que l'on observe chez l'homme qui meurt de dothiénentérie. Ils montrèrent aussi que les produits contenus dans les bacilles morts pouvaient également amener la mort des souris, mais à des doses cinq à six fois supérieures à celles qui étaient nécessaires quand on se servait de bacilles vivants. Enfin, ils réussirent à rendre des souris réfractaires à l'infection par l'injection de trois à quatre doses de culture typhique stérilisée à 120 ou à 100° espacées de deux à trois jours et progressivement croissantes.

1. Ces expériences furent signalées dans les *Annales de l'Institut Pasteur* en 1887, par MM. Roux et Chamberland dans leur travail sur l'immunisation contre le vibrion septique.

A cette époque on ne savait encore vacciner qu'à l'aide de bacilles virulents ou atténués, mais vivants, ce qui évidemment ne pouvait être utilisé chez l'homme. Les constatations expérimentales de Chantemesse et Widal eurent cette conséquence de montrer qu'on pouvait donner l'immunité contre la *septicémie typhoïde*, analogue à la fièvre typhoïde humaine à l'aide de bacilles morts, c'est-à-dire incapables de pouvoir se multiplier dans l'organisme. La vaccination entrait dans une voie pratique, parce qu'elle devenait chimique, capable d'être dosée, d'être pesée comme on pèse un poison quelconque. Ce caractère de vaccin chimique dont on pouvait doser la quantité et mesurer le pouvoir fut, avec son efficacité, la raison majeure de sa propagation dans le monde. Si cette vaccination avait été proposée avec du bacille vivant, quel aurait été son avenir ?

Chantemesse et Widal établirent donc dès 1888 les trois points suivants auxquels peu à peu tout le monde s'est rallié :

1° On peut vacciner préventivement contre l'infection typhique avec les bacilles typhiques tués par chauffage ;

2° Il faut pour obtenir une immunité solide trois ou quatre injections vaccinales espacées et à doses croissantes ;

3° Cette immunisation protège le plus souvent contre l'infection mais non toujours.

Tels furent les principes expérimentaux établis à cette époque. Ce sont encore eux que l'on suit aujourd'hui dans la vaccination préventive de l'homme contre la fièvre typhoïde.

Quatre ans plus tard, en 1892, des expériences analogues furent poursuivies en Allemagne par Brieger, Kitasato et Wassermann. Ces derniers, qui ne citèrent pas les expériences antérieures de Chantemesse et Widal réussirent à immuniser des souris à l'aide de bacilles précipités de leurs cultures par addition d'alcool absolu, puis émulsionnés dans l'eau. Ils purent aussi conférer l'immunité à des cobayes en leur injectant du sérum d'animaux vaccinés ; ce sérum, dans leur opinion, n'agissait que comme antitoxique.

Stern, continuant les mêmes expériences remarqua que le sang d'individus ayant eu la fièvre typhoïde contenait un principe bactéricide et avait la propriété de garantir des souris contre l'influence de cultures typhiques virulentes, alors que le sérum d'individus sains n'avait ni le pouvoir de prévenir la maladie, ni celui d'arrêter sa marche.

Bruschettini de Bologne rendit des lapins réfractaires par des injections sous-cutanées de cultures typhiques chauffées à 60° et remarqua que leur sérum avait un fort pouvoir bactéricide et antitoxique.

Chantemesse et Widal la même année (1892) publiaient de nouvelles expériences sur des cobayes et des lapins. Ils arrivèrent à produire un bacille de virulence fixe par passages successifs, ou par injection simultanée de culture streptococcique et de culture d'Éberth. Ce bacille fut cultivé ; pour immuniser des cobayes il fallait 16 à 20 centimètres cubes de culture stérilisée à 100°, en quatre doses espacées, pour les lapins 31 centimètres cubes en cinq doses étaient nécessaires. La réaction se

traduisit par une baisse de poids surtout marquée après la seconde injection. Ces auteurs remarquèrent aussi que l'immunité pouvait être donnée très rapidement par l'injection sous-cutanée de sérum d'anciens typhiques ou d'animaux déjà immunisés. Cette immunité ainsi acquise n'avait qu'une courte durée et n'était accompagnée d'aucun amaigrissement. Le sérum employé pouvait aussi arrêter les progrès de la maladie chez un animal inoculé d'un virus actif. De ces constatations découle le principe de la sérothérapie antityphique qui a été appliquée chez l'homme avec succès.

Sananelli fit des expériences semblables à l'aide de cultures vivantes et de cultures mortes. Avec les premières il y eut une très légère diminution de poids suivie d'une augmentation très notable. Avec les secondes il y eut une forte baisse de poids qui atteignit parfois jusqu'à 17 % du poids de l'animal; en même temps une élévation de la température pendant trois ou quatre jours traduisait la réaction de l'organisme. L'examen du sérum des animaux immunisés permettait de voir que, quatre jours après l'inoculation, il était doué de propriétés préventives et curatives.

En 1893 et 1894, Pfeiffer fit des recherches sur le sérum des animaux vaccinés et y décela la présence de différentes substances protectrices : bactériolysines et agglutinines ; puis Lantenheimer y trouva le pouvoir bactéricide.

En 1897, Chantemesse réussit à isoler la toxine typhique soluble qui disparaît assez vite à la lumière et au contact de l'oxygène de l'air ; il constata qu'un chauf-

fage à 100° pendant un instant affaiblissait un peu les propriétés de cette toxine, alors que le chauffage à 58° lui laissait toute son activité. Mais on peut très bien vacciner avec la toxine chauffée à 100°, il suffit d'en injecter une dose un peu plus forte que celle qui serait nécessaire si la toxine n'avait été chauffée qu'à 58°.

Ce n'est qu'en 1896 qu'on commença à appliquer à la vaccination préventive de l'homme les notions qui découlaient des expériences de Chantemesse et Widal. Pfeiffer et Kolle inoculèrent 2 individus; peu de temps après Wright en vaccine également 2, puis 18 en 1897. En 1898, il vaccine 4.000 hommes de l'armée des Indes. En 1899 Chantemesse vaccine dans son service du bastion 29, ses élèves internes et externes. Pour l'un d'eux, le professeur Guerbet, la vaccination eut tout à fait la valeur d'une expérience de laboratoire, car ayant avalé accidentellement un peu d'une culture de bacilles vivants, il n'en éprouva aucun inconvénient, alors qu'un médecin grec, non vacciné, Della Decima, contracta la maladie dans les mêmes circonstances et succomba.

En 1900, la vaccination fut faite très largement sur les troupes anglaises combattant en Afrique du Sud. Depuis on peut dire qu'elle est entrée dans la pratique courante en Angleterre. Ce sont surtout les dernières statistiques américaines qui sont démonstratives et donnent une grande valeur à la méthode. Devant ces faits, l'Académie de médecine à la suite d'une longue et intéressante discussion, crut devoir autoriser l'emploi facultatif du vaccin antityphique.

III

Le principe de la vaccination antityphique est toujours le même, basé sur l'introduction, dans l'organisme, de la toxine du bacille d'Eberth sous une forme ou sous une autre. Des découvertes récentes nous ont appris que toute substance introduite dans l'organisme y provoque une réaction défensive et détermine l'apparition de substances adverses. Le bacille typhique servant d'antigène provoque dans le sérum des malades, l'apparition de substances bactéricides et bactériolytiques, de stimulines, d'opsonines, produites par les organes leucopoiétiques, d'agglutinines et de précipitines produites par le système vasculaire, toutes substances spécifiques qui ne luttent que contre le bacille introduit.

De même les toxines sécrétées par les bacilles déterminent dans le sérum l'apparition d'antitoxines. Ces substances se produisent d'autant mieux que l'infection est plus générale, ce qui est le cas de l'infection typhique, dans laquelle le microbe envahit immédiatement le sang et tous les organes. L'organisme humain est des plus sensibles à l'action du bacille d'Eberth et de ses

toxines, le vaccin a donc d'autant plus de chances d'être efficace.

A la suite de la vaccination, l'examen du sérum des inoculés permet d'y découvrir la présence de ces mêmes substances qui se produisent donc aussi bien à la suite de l'injection de culture morte, qu'après la maladie provoquée par le bacille vivant.

L'apparition de ces différents pouvoirs agglutinant, bactéricide, bactériolytique, opsonisant, antitoxique, ne doit pas être confondue avec l'immunité, mais elle peut renseigner sur l'action du bacille dans l'organisme et servir ainsi de contrôle à l'activité du vaccin. Ces pouvoirs n'ont pas tous la même valeur et n'apparaissent pas au même taux chez les différents individus, chacun réagissant d'une façon différente. Pour Hetsch et Kolle ce seraient les substances bactéricides qui seraient les plus importantes à connaître. On peut vérifier ce pouvoir bactéricide *in vivo* ou *in vitro*.

Pfeiffer emploie le premier moyen qui consiste à injecter à un cobaye en même temps qu'une dose de culture virulente une certaine dose de sérum. Par exemple, si avant l'inoculation il fallait 0,5 centimètres cubes de sérum pour neutraliser une dose virulente et empêcher la mort de l'animal, et qu'après l'inoculation 0,01 centimètre cube soit suffisant pour produire le même résultat, on conclut que le pouvoir bactéricide est devenu 50 fois plus considérable.

Wright et Leishmann mélangent *in vitro* différentes diltions de sérum des inoculés avec des quantités égales d'une certaine dilution de culture typhique. On

laisse agir sur la culture pendant une demi-heure à 37° puis on examine au microscope. Le titre de la dilution la plus élevée de sérum qui a pu tuer tous les bacilles équivaut à l'indice bactéricide.

Les différents pouvoirs du sérum disparaissent en général au bout de six mois, cependant Wright a pu constater encore l'agglutination au bout de dix-huit mois. Le pouvoir agglutinant disparaît souvent après la fièvre typhoïde alors que le malade est parfaitement immunisé, de même on peut observer des rechutes chez des individus dont le sérum agglutine. Behring en concluait qu'il y avait deux sortes d'immunités : une immunité hématogène, qui peut disparaître, due à des modifications sanguines, et une immunité histogène, qui persiste par une altération spécifique des tissus et des cellules.

D'après Colle, l'immunité serait due à ce qu'un organisme qui a réagi sous l'influence d'un corps infectant, sécrète lors d'une réinfection des substances spécifiques en beaucoup plus grande abondance, ce qui lui permet de prendre le dessus.

Dans le cas de la fièvre typhoïde ce sont les organes lymphatiques, la rate, la moelle des os qui réagissent d'une façon plus intense à l'action des bacilles d'Eberth après une première infection.

Quoi qu'il en soit, l'étude de ces différents pouvoirs qui apparaissent dans le sang après une infection ou une vaccination n'a qu'une importance relative. Leishmann a fait des recherches sur la date de leur apparition dans le sang après une vaccination. Voici les résultats qu'il indique :

Le pouvoir agglutinant apparaît le 8e jour et atteint son maximum le 25e ;

Le pouvoir bactéricide apparaît du 7e au 9e jour et atteint son maximum le 13e ;

Le pouvoir bactériolytique apparaît du 5e au 7e jour et atteint son maximum le 18e ;

Les stimulines apparaissent du 10e au 11e jour et atteignent leur maximum du 14e au 17e.

Avec chaque vaccin nous verrons à quels taux se produisent ces différents pouvoirs, d'où l'on peut déduire approximativement la valeur du vaccin employé. Mais les mesures en sont difficiles, délicates, et d'une exactitude très relative, de sorte qu'elles ne peuvent servir que d'une façon générale à la constatation de l'action du vaccin.

Autre constatation intéressante, on remarque qu'après la vaccination les leucocytes suivent les mêmes variation qu'après une fièvre typhoïde. Ainsi pendant la première semaine d'une fièvre typhoïde on constate une légère polynucléose et une diminution des mononucléaires, pendant les quatrième et cinquième semaines et la convalescence, une mononucléose marquée. Les éosinophiles disparaissent pendant la période aiguë. Après la vaccination, les leucocytes diminuent pendant peu de temps puis augmentent rapidement. Au début les polynucléaires seuls augmentent pendant deux jours, ils reviennent ensuite à la normale. Les mononucléaires augmentent alors pendant deux ou trois jours après avoir diminué pendant la période précédente. Les éosinophiles disparaissent pendant les deux premières

périodes pour reparaître au moment où les mononucléaires remontent.

La vaccination reproduit donc à l'état latent tous les phénomènes de la fièvre typhoïde.

IV

Des différents vaccins que nous allons passer en revue, il ne faut pas déduire qu'il y a plusieurs manières de vacciner contre l'injection typhique. Leur base est à tous la même : le poison qu'élimine ou que renferme le bacille d'Eberth, et les différences ne reposent que sur des artifices de préparation qui sont cependant intéressants à étudier.

Le propre d'un bon vaccin est avant tout d'être inoffensif, d'assurer l'immunité dans le plus bref délai et le plus longtemps possible, enfin de ne provoquer qu'une faible réaction.

Théoriquement c'est le bacille vivant qui doit assurer l'immunité la plus complète, ainsi qu'on le remarque après une fièvre typhoïde. On obtient expérimentalement cette immunité en injectant des bacilles d'abord atténués, puis de virulence progressivement croissante, l'organisme fabriquant peu à peu les substances adverses nécessaires pour assurer l'état réfractaire. Metchnikoff, après des expériences sur le chimpanzé, déclare que seul le bacille vivant est capable d'assurer une immunité solide.

Castellani est le seul qui ait essayé cette méthode chez l'homme. A Colombo, en 1909, il vaccina 310 personnes et ne vit se développer chez aucune des cas de fièvre typhoïde. Il leur injecta d'abord un demi-centimètre cube de vaccin de Wright, puis huit jours après 0,5 à 1 centimètre cube d'un vaccin provenant d'une culture de vingt-quatre heures en eau peptonisée, chauffée pendant une heure à 50°, température insuffisante pour tuer les bacilles, mais les atténuant.

Cette méthode est dangereuse, elle risque de provoquer l'apparition de la maladie chez l'individu que l'on désire vacciner, car il est pour ainsi dire impossible de déterminer exactement la virulence d'une culture ; elle a de plus l'inconvénient de le transformer en porteur de bacilles et de le rendre dangereux pour son entourage. Intéressante au point de vue expérimental, cette méthode ne mérite pas d'être pratiquement retenue.

La méthode la plus généralement adoptée est celle des vaccins bacillaires que nous étudierons en dernier lieu, mais ces vaccins, les premiers en date surtout, déterminent toujours une certaine réaction plus ou moins forte. C'est pourquoi on cherche des antigènes moins offensifs en essayant de séparer du bacille ses produits de sécrétion actifs. On y arrive par différents procédés, chimiques ou mécaniques, par filtration ou par autolyse.

En 1896, Chantemesse vaccina des chevaux en leur injectant de la toxine soluble sécrétée par les bacilles typhiques.

En 1897, Buchner et Hahn triturèrent des bacilles d'Eberth avec du sable de quartz, les reprirent par l'eau et les soumirent sous la presse hydraulique à une pression de 500 atmosphères. Ils obtinrent ainsi une typhoplasmine dont 1 centimètre cube injecté sous la peau du cobaye, lui conférait l'immunité contre une dose virulente. Le pouvoir agglutinant atteignit 1 pour 2.000 et persistait encore trois mois après l'inoculation.

Briger et Schutze en 1902 purent extraire du corps des bactéries une substance à action spécifique qui produisit des agglutinines dans le sang des animaux auxquels elle fut injectée. Ils y arrivèrent à l'aide de la combinaison du sulfate d'ammoniaque avec du carbonate et du bicarbonate d'ammoniaque, jusqu'à faible déclinité. Cette préparation fut mélangée à des bacilles typhiques très virulents provenant d'une culture sur agar de trois jours et levés à l'eau distillée. Le mélange ainsi obtenu était agité; les bacilles s'agglomeraient, puis on filtrait. On reprenait les bacilles par l'eau, et après les avoir mis, pendant une demi-heure, dans un appareil à succussion de façon à les répandre uniformément dans le liquide, on centrifugeait puis on filtrait de nouveau. C'était dans le liquide filtré que se trouvait la substance productrice d'agglutinines. Cette substance fut injectée en plusieurs fois à des cobayes à la dose de 17 à 19 centimètres cubes et à des lapins à la dose de 60 à 80 centimètres cubes. Les animaux supportèrent très bien ces injections sous-cutanées ou intra-veineuses sans aucune réaction locale et sans aucune altération de l'état général. L'examen du sérum montra un pouvoir agglutinant

variant de 1 pour 50 à 1 pour 60 pour les cobayes, et de 1 pour 200 à 1 pour 1.200 pour les lapins.

Les auteurs d'accord en cela avec Ehrlich et Morgenroth déclarèrent que leur préparation, quoique faisant apparaître des agglutinines dans le sang des sujets en expérience, n'était cependant douée d'aucun pouvoir immunisant. Leur procédé était pourtant intéressant à connaître au point de vue de la séparation des produits de sécrétion des bacilles.

En 1903, Wassermann réfuta l'idée jusqu'alors admise que la force immunisante des bactéries était proportionnelle à leur virulence. Faisant des expériences sur des cobayes avec des bacilles de virulences différentes, il trouva que le bacille le plus virulent produisait un sérum moins actif, moins bactéricide qu'un autre moins virulent. Se rapportant à la théorie d'Ehrlich que l'immunité dépend surtout de la combinaison des bacilles et des récepteurs de l'organisme, il chercha le pouvoir de liaison des différents bacilles typhiques aux ambocepteurs d'un sérum antityphique. Ces bacilles absorbaient plus ou moins les substances bactéricides du sérum, on pouvait ainsi mesurer leur puissance de liaison et en déduire leur pouvoir immunisant.

Pour obtenir un bon vaccin, d'après Wassermann, il fallait donc se servir d'un bacille dont le pouvoir de liaison était le plus élevé possible. L'auteur remarqua également qu'il y avait intérêt à utiliser plusieurs races de bacilles de façon à obtenir un vaccin polyvalent.

Pour faire son vaccin, il prend six cultures sur agar de vingt-quatre heures, il les dissout dans 180 centimè-

tres cubes d'eau distillée et les tue en les chauffant pendant vingt-quatre heures à 60°. Il les soumet ensuite à l'autopsie à 37° pendant cinq jours et les filtre alors sur des bougies de Reichel. Le liquide filtre est réduit dans une étuve à 35° jusqu'à consistance solide. On a alors une poudre jaune que l'on dilue, au moment de s'en servir, dans une solution de chlorure de sodium physiologique, additionnée de 0,4 °/₀ d'acide phénique. La dose à injecter est de 0 gr. 0017 de poudre correspondant à 12 milligrammes de culture.

A la suite de l'injection on n'observe qu'une très faible réaction ; le pouvoir bactéricide du sérum reste peu élevé, variant de 1 pour 50 à 1 pour 200.

On peut faire à ce vaccin l'objection qu'il est long et difficile à préparer et que par suite des impuretés peuvent s'y mélanger.

Shiga et Neisser, partant toujours du même principe, utilisent un filtrat de bacilles provenant d'une culture sur agar de vingt-quatre heures dissoute dans 5 centimètres cubes d'une solution de chlorure de sodium physiologique. On chauffe pendant une heure à 60° et on soumet le mélange à l'autolyse à 37° pendant deux jours. On filtre alors sur des bougies de Reichel et on ajoute 0,5 °/₀ d'acide phénique.

La dose à injecter est de 0 cc. 5 de ce filtrat. La réaction locale qui suit est parfois extrêmement violente et semblable à l'érisypèle accompagnée d'une température de 39°5.

Shiga expérimenta d'abord ce vaccin sur lui-même, et sur le Dr Lipstein. Il avait eu la fièvre typhoïde douze

ans auparavant, ce qui explique la réaction de son sérum supérieure à celle de Lipstein. Voici quels furent les taux du pouvoir agglutinant à différentes époques :

Shiga		Lipstein	
8 jours après l'injection	1 p. 640		
12 —	1 p. 160	11 jours après l'injection	1 p. 80
65 —	1 p. 640	90 —	1 p. 40
107 —	1 p. 60		
345 —	1 p. 60		

Le pouvoir bactéricide variait de 1 pour 10 à 1 pour 100 dix jours après l'inoculation.

Les deux auteurs que nous venons de citer tuent les bacilles avant de les utiliser. Les vaccins que nous allons voir sont au contraire faits à l'aide de bacilles vivants.

En 1903, Conrade, Bassenge et Mayer imitant le procédé de Brieger se servent de cultures vivantes émulsionnées dans l'eau distillée et mises pendant trois jours dans un appareil à succussion. Après filtration, le liquide est mis en flacons et additionnée d'acide phénique. Ce vaccin est très actif injecté à la dose de 2 centimètres cubes. La réaction locale est très peu marquée, la réaction générale est analogue à celle que produit le vaccin de Wright, mais plus modérée. Jamais on n'observa le moindre accident. L'examen du sérum montre un pouvoir agglutinant variant de 1 pour 1.000 à 1 pour 2.000 et un pouvoir bactéricide variant de 1 pour 2.000 à 1 pour 10.000. D'après les auteurs, les endotoxines restent fixées dans les corps bacillaires et seuls les prin-

cipes qui donnent naissance aux anticorps passent dans le liquide.

Macfadyen et Rowland congèlent les cultures à l'aide de l'air liquide. Puis ils les triturent et les filtrent. Ils obtiennent ainsi une typhoplasmine. Ce liquide jaune servit à immuniser des singes dans le sang desquels on put déceler la présence d'agglutinines et de bactériolysines.

A tous ces vaccins, on peut faire le reproche de ne pouvoir conférer qu'une immunité relative, car rien n'est introduit dans l'organisme qui puisse y lutter contre le corps même des bacilles. Dans l'infection typhique, il faut faire la part du bacille et de ses toxines. Les toxines produites par le bacille donnent naissance aux anticorps, les endotoxines liées aux corps des bacilles ne donnent naissance qu'à des bactériolysines. Dans un vaccin, il semble donc nécessaire d'introduire les parties constituantes du protoplasme du bacille.

En 1910, le professeur Vincent cherche un antogène qui se rapproche le plus possible du bacille vivant, c'est-à-dire qui ne soit pas modifié par la chaleur ou par l'addition d'une substance antiseptique, il emploie cependant l'éther qui agit comme antiseptique. Sa méthode se rattache étroitement à celle de Wassermann qui soumet les bacilles à l'autolyse et cherche à préparer un vaccin polyvalent, et à celle d'un auteur américain, Semple, qui tue simplement ses cultures non par la chaleur mais par addition d'une solution d'acide phénique à 1/2 °/₀. Vincent remplace l'acide phénique par l'éther. Frappé de la différence de gravité des épidémies de fiè-

vre typhoïde suivant les régions où elles éclatent, il les attribue à des différences dans les espèces de bacilles. Il y a en effet plusieurs espèces de bacilles d'Eberth qui se manifestent par des modifications dans les cultures dans leur virulence et les symptômes de la maladie qu'ils provoquent. L'auteur établit donc un vaccin polyvalent analogue à celui de Wassermann et dans lequel entrent des bacilles pris dans différents pays, dans ceux entre autres où doit se pratiquer la vaccination. Les fièvres para-typhoïdes régnant souvent aussi dans les pays où éclate la fièvre typhoïde, Vincent ajoute à son vaccin des bacilles para-typhiques A et B. Ces différents bacilles sont cultivés sur gelose pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures. Chaque culture est émulsionnée dans 5 centimètres cubes de sérum physiologique et mise à macérer à 38°, pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures suivant le cas. Puis l'autolysat est centrifugé, on recueille le liquide clair qui surnage et on additionne d'éther à 1 pour 10 pendant vingt-quatre heures à fin de stérilisation. Au moment d'employer le vaccin, on l'expose à une température de 37° pendant quelques minutes pour en chasser l'éther par évaporation. Ce vaccin renferme les toxines du bacille vivant et ne contient aucune substance étrangère capable d'en modifier l'action.

L'auteur fait quatre injections à huit à dix jours d'intervalle, l'organisme réagissant d'autant mieux à un antigène que la stimulation provoquée par cet antigène est plus souvent répétée. Comme pour être plus actifs, ces antigènes doivent être d'une force toujours plus grande

Vincent utilise pour les deux premières injections un autolysat de vingt-quatre heures d'une culture de vingt-quatre heures et pour les deux dernières un autolysat de quarante-huit heures d'une culture de quarante-huit heures. Les doses successivement employées sont de 0 cc. 50, 0 cc. 75, 1 centimètre cube et 2 ou 2 cc. 50.

Les premières vaccinations furent faites à onze individus sous la peau du flanc. Chez six d'entre eux, il y eut une légère douleur locale, chez six autres une douleur un peu plus intense et chez le dernier de tempérament nerveux une douleur assez forte pendant trois heures. Les réactions générales furent extrêmement légères, rarement un peu de fièvre, plus souvent un léger malaise, de la céphalée et de l'insomnie, tout cela disparaissant rapidement.

L'examen du sérum montra que les différents anticorps apparaissaient très rapidement et d'une façon très intense. D'une façon générale chez les individus vaccinés par cette méthode, le pouvoir agglutinant varie de 1 pour 500 à 1 pour 1.000, le pouvoir bactéricide de 1 pour 1.000 à 1 pour 2.000 pouvant atteindre même 1 pour 5.000. Le pouvoir bactériolytique peut être très facilement constaté.

Jamais l'auteur n'a observé de phase négative à la suite de ses injections.

V

Les vaccins les plus fréquemment utilisés sont les vaccins bacillaires que nous allons étudier maintenant.

En 1888, Chantemesse et Widal se servaient d'une culture dans du bouillon vieille de sept jours et chauffée, contenant par conséquent ce qu'on nomme aujourd'hui des autolysats.

En 1896, Pfeiffer et Kolle après de longues années d'expériences sur la réaction immunisante du bacille d'Eberth, firent un vaccin destiné à prémunir l'homme contre l'infection typhique. Ils se servirent d'un bacille provenant d'une rate de typhique, de grande virulence, puisque 1/10e d'anse de platine d'une culture sur agar suffisait pour tuer un cobaye de 300 grammes. La culture sur agar était émulsionnée dans du bouillon de telle façon que 1 centimètre cube de cette émulsion contînt approximativement 2 milligrammes de culture fraîche. Puis l'émulsion était chauffée à 53° pendant plusieurs heures pour être stérilisée. Elle n'était alors employée que si au bout de vingt-quatre heures elle restait parfaitement claire.

Les auteurs choisirent des individus ne présentant

aucune tare et n'ayant aucun antécédent de fièvre typhoïde, ils leur injectèrent 1 centimètre cube de leur vaccin sous la peau du dos. Deux à trois heures après l'injection, apparurent les premiers signes de réaction, consistant en frissons, vertiges, maux de tête et douleur locale au lieu de l'injection; vers le soir la température s'élevait jusqu'à 38°5, la nuit était agitée mais dès le lendemain tous les symptômes avaient disparu.

Le sérum des individus inoculés fut examiné avant l'injection puis six jours après et encore une fois onze jours après, quant à son action sur des cobayes auxquels on injecta simultanément une certaine dose mortelle de culture virulente. Six jours après l'inoculation on put déjà constater dans le sang des sujets vaccinés un changement spécifique analogue à celui que l'on constate dans le sérum des convalescents : Les cobayes en effet après avoir reçu 1.2 centimètre cube du sérum d'un sujet vacciné résistaient à l'infection grâce aux nouvelles propriétés bactéricides apparues dans ce sérum. Les auteurs en conclurent que la présence des substances spécifiquement bactéricides dans le sang d'un individu ayant eu la fièvre typhoïde était la cause principale de l'immunité dont il jouissait. Ils estimèrent donc que leur vaccin produisant l'apparition des mêmes substances était capable de produire une immunité de même nature.

En 1898 Pfeiffer et Marx étudièrent l'action des antiseptiques sur le vaccin, et constatèrent qu'un vaccin additionné de 0,5 °/₀ d'acide phénique, conservait au bout d'un mois toutes ses propriétés. A la suite d'expé-

riences sur l'animal, ils se décidèrent à inoculer à l'homme un vaccin qui pendant deux mois et demi avait été en contact avec l'acide phénique, à la température de 37°. Ils injectèrent une dose correspondant à 2 milligrammes de culture. Peu de temps après les trois personnes inoculées montraient les premiers signes de réaction, et l'examen de leur sérum fait au bout de douze jours permettait d'y déceler la présence de substances bactéricides et bactériolytiques, ce qui prouvait que l'acide phénique n'avait en rien altéré les substances immunisantes.

Le vaccin qui a été le plus employé en Allemagne était fait de la façon suivante : 10 tubes contenant chacun 10 anses de platine d'une culture sur gelose de vingt-quatre heures à 37° sont mélangés à 45 centimètres cubes de sérum physiologique. On chauffe le mélange pendant une heure et demie ou deux heures à 60°. On vérifie la stérilité puis on ajoute 5 centimètres cubes d'une solution d'acide phénique à 5 °/₀. Les 50 centimètres cubes renferment donc 100 anses de culture ; chaque 1/2 centimètre cube en renferme une, soit 2 milligrammes de culture typhique tuée et mélangée d'acide phénique. Au bout de vingt-quatre heures, le vaccin est transvasé dans un ballon d'Erlenmayer puis de nouveau chauffé pendant une demi-heure à 60°.

Pfeiffer et Kolle font trois injections successives de doses croissantes à dix jours d'intervalle, sous la peau de la poitrine entre le mamelon et la clavicule. La première de 0,5 centimètres cubes contient une anse de platine ou 2 milligrammes de culture, la seconde de

1 centimètre cube en contient deux, et la troisième de 1 cc. 5 en contient trois.

Ces injections, surtout la première, donnent une assez forte réaction générale de la fièvre (38°-40°), de la céphalée, des frissons, des troubles digestifs, assez souvent de l'herpès labial. Chez les nerveux l'injection provoque des palpitations, de la dyspnée et quelquefois même des syncopes. On a observé des cas d'albuminurie. Localement on remarque de la rougeur, accompagnée parfois d'adénite axillaire et presque toujours de douleur. Ces phénomènes peuvent durer de quarante-huit à soixante heures, cependant on n'a jamais observé de suites fâcheuses.

Le pouvoir bactéricide varie de 1 pour 100 à 1 pour 1.000 dix jours après la première injection; le pouvoir agglutinant atteint également 1 pour 1.000. Les injections suivantes n'augmentent généralement pas beaucoup ces pouvoirs.

Bessenge et Rimpau ont, en 1902, modifié le procédé précédent en faisant des injections beaucoup moins fortes de façon à éviter les accidents locaux et généraux. Dans ce but ils se servent d'un bacille de virulence faible et agglutinant facilement.

Une anse de platine d'une culture sur agar de dix-huit heures est émulsionnée dans une solution de chlorure de sodium physiologique et mise pendant une heure à l'étuve à une température variant de 58° à 68°. La première dose correspond à 1/30e d'anse soit à 0,06 milligrammes de culture, puis les autres suivent à dix ou douze jours d'intervalle correspondant: la seconde à 1/15e d'anse soit 0,13 milligrammes de culture, la troisième à 1/6e d'anse soit 0,33 milligrammes.

Les premières vaccinations portèrent sur 8 individus en contact journalier avec les typhiques. La réaction locale fut très modérée et disparut rapidement ; de même la réaction générale durait de six à huit heures et variait suivant les individus. Les injections faites sous la peau de l'abdomen ou du thorax étaient beaucoup plus douloureuses que celles que l'on pratiquait sous la peau de l'avant-bras. Le sérum fut examiné ; le titre bactéricide variait de 1 pour 10 à 1 pour 50, le pouvoir agglutinant de 1 pour 200 à 1 pour 1.000.

Les auteurs crurent pouvoir affirmer que le sérum des individus vaccinés avait des propriétés équivalentes à celles des sérums de typhiques convalescents et que le plus souvent ces propriétés leur étaient même supérieures. Ils prétendaient aussi que l'immunité persistait aussi longtemps que durait dans le sérum le pouvoir bactéricide ; lorsque donc ce pouvoir baisse, il faudrait pratiquer une nouvelle vaccination.

En 1896, Wright se servit de cultures de bacilles typhiques sur bouillon peptonisé, vieilles de plusieurs jours, comme l'avaient fait Chantemesse et Widal en 1888, et stérilisées par la chaleur. D'ailleurs ce procédé de vaccination humaine par des cultures chauffées était déjà utilisé aux Indes par Haffkine depuis deux ou trois ans contre le choléra et la peste. En réalité, ce n'était pas autre chose que la culture dans du bouillon employée par Chantemesse et Widal en 1888 ; mais les auteurs français la chauffaient à 120°.

Wright opère de la façon suivante. Il verse sa culture dans un ballon qui est mis au bain-marie à 60°

pendant un quart d'heure. Il y ajoute ensuite une solution de lysol à 5 °/₀ dans la proportion de 10 centimètres cubes de solution pour 100 centimètres cubes de culture. Le vaccin est alors réparti en flacons, prêt à être injecté.

Comme dose, l'auteur se basait au début sur la quantité de vaccin nécessaire pour tuer en vingt-quatre heures un cobaye de 250 grammes soit 1 cc. 50, et il n'injectait qu'un tiers de cette dose mortelle soit 0 cc. 50, dans le tissu cellulaire sous-cutané de l'épaule ou du flanc. A la suite de cette injection on observait des phénomènes locaux et généraux assez marqués. Ce mode de vaccination fut employé sur les troupes du Transvaal et dut être abandonné à cause de la violence des réactions.

La gravité des symptômes semblait donc dépendre de la force de la dose et il était nécessaire de pouvoir la mesurer. Wright modifia alors sa technique et utilisa des cultures de quarante-huit heures sur gelose peptonisée à 37°, stérilisée et additionnée de lysol comme précédemment. Il employa une culture dont 5 centimètres cubes injectés à un cobaye de 150 grammes, provoquaient sa mort en vingt-quatre heures. Les injections étaient d'un demi et de deux tiers de centimètre cube.

Cette méthode étant fort peu exacte, l'auteur eut alors recours à la numération des bacilles au compte globules. Il mélange une certaine quantité de vaccin à une même quantité de sang, il examine une goutte du mélange au microscope ; les bacilles et les globules y apparaissent dans le même rapport que dans l'unité de volume. Mais cette méthode de numération n'est pas

non plus d'une exactitude absolue, car les bacilles peuvent s'agglutiner et deviennent alors très difficiles à compter.

Actuellement Wright se sert d'une race de bacilles qui donne de un à deux milliards de bactéries par centimètre cube. La première injection de 1/2 centimètre cube contient de 750 millions à un milliard de bacilles, la seconde faite huit jours plus tard en contient un milliard et demi à deux milliards. On peut aussi en faire une troisième de même dose.

En examinant le sérum, Wright observe que le pouvoir bactéricide atteint 1 pour 100 après une seule injection, mais il diminue ensuite pendant un certain nombre de jours ; c'est cette période qui correspond à la phase négative que nous étudierons plus loin. Le pouvoir agglutinant peut atteindre 1 pour 2.000 et même 1 pour 5.000. Les pouvoirs bactériolytiques et autiloxiques sont également augmentés. Les phénomènes réactifs sont moins accentués avec cette dernière méthode qu'avec les premières ; ils sont cependant encore assez violents.

Leishmann modifia alors le procédé. Il abaisse la température de stérilisation à 53° pendant soixante-quinze minutes. La température de 60° précédemment utilisée diminue en effet le pouvoir immunisant du vaccin, alors que la température de 53° suffit pour tuer les cultures tout en leur laissant leurs propriétés. Le vaccin une fois refroidi, Leishmann lui ajoute le quart de son volume de tricrésol à 1 °/₀. L'expérience montre que lorsque cette addition est faite avant complet refroidissement, le vaccin n'a plus aucune efficacité. Cet anti-

septique est destiné à parfaire la stérilité du vaccin et à assurer sa conservation, car on utilise un vaccin d'un certain âge : trois semaines au moins, trois mois au plus ; trop jeune, il provoque des réactions trop marquées, trop vieux il perd de sa puissance. Leishmann abaisse les doses d'inoculation à cinq cent millions de bacilles pour la première, à un milliard pour la seconde, les injections étant faites à neuf ou dix jours d'intervalle.

Ce vaccin de Leishmann ne donne plus que de faibles réactions et avec son emploi, on n'observe plus la phase négative qui survient presque toujours après les injections de Pfeiffer et de Wright.

Le pouvoir bactéricide est semblable à celui que donne le vaccin de Wright, mais le pouvoir agglutinant croît rapidement à partir du huitième jour et peut varier de 1 pour 600 au minimum à 1 pour 10.000 et même 1 pour 20.000.

En Amérique, Semple et Matson ne tuent pas les bacilles typhiques par la chaleur, mais simplement par addition d'une solution d'acide phénique à 1/2 °/₀. Un pareil vaccin semble avoir encore toutes ses propriétés au bout de deux ans.

Russel fit des expériences sur le meilleur antiseptique à employer en se basant sur le pouvoir agglutinant que provoque le vaccin.

Voici quels furent ses résultats observés en décembre 1909 et trois mois après en avril 1910.

Acide phénique. . . .	1 p. 2.500	1 p. 5.000
Tricrisol	1 p. 5.000	1 p. 2.500
Formaline.	1 p. 10.000	1 p. 20.000

Le vaccin chauffé examiné par comparaison donnait 1 pour 2.500 et 1 pour 5.000.

Le pouvoir bactéricide donnait des indications semblables.

	24 mars	1er avril
Acide phénique . .	1 p. 1.280	1 p. 640
Tricrisol.	1 p. 640	1 p. 640
Formaline	1 p. 10.000	1 p. 40.000

et le vaccin chauffé 1 p. 640 et 1 p. 1,280.

On voit donc d'après ces tableaux que ce sont les vaccins formalinés et chauffés qui semblent les plus actifs. L'expérience montre aussi qu'un vaccin formaliné de six mois a encore la même valeur qu'un vaccin chauffé de deux mois.

Le vaccin que Russel emploie sur les troupes américaines est à peu de chose près celui de Wright Leishmann. Il emploie des cultures sur agar émulsionnées dans le sérum physiologique puis tuées au bain-marie à 55-56° et additionnées de 1 °/. de tricrésol.

Les bacilles sont comptés comme dans le vaccin de Wright. Un centimètre cube contient un milliard de bacilles ; on fait trois inoculations à dix jours d'intervalle : la première de cinq cent millions de bacilles, les deux suivantes d'un milliard de bacilles chacune. Les réactions sont des plus modérées ; la réaction locale se traduit par une zone rouge et sensible disparaissant en un jour ou deux, la réaction générale par du malaise, accompagné rarement de fièvre, analogue à un rhume aigu et disparaissant en vingt-quatre ou trente-six heures.

Chez les vaccinés le pouvoir agglutinant apparaît du cinquième au huitième jour et augmente très rapidement, atteignant facilement 1 pour 5.000 et quelquefois même 1 pour 10.000 et 1 pour 20.000. Les autres pouvoirs suivent la même ascension.

Le vaccin de Wright Leishmann et le vaccin américain sont ceux qui jusqu'ici ont été les plus souvent utilisés. La statistique portant sur un nombre considérable de cas tant en Angleterre qu'en Amérique permettent d'en apprécier la valeur.

En France, à l'exemple des pays que nous venons de citer, on semble vouloir s'engager dans la même voie. Les professeurs Chantemesse et Vincent ont pris l'initiative.

Chantemesse, qui avait signalé au Congrès de Madrid de 1898 que la toxine typhoïde soluble ne subissait pas de diminution dans son pouvoir lorsqu'on la chauffait une demi-heure à 58°, se sert d'une culture sur gelose de dix-huit ou de vingt-quatre heures que l'on émulsionne dans du sérum physiologique, de façon à ce que chaque centimètre cube renferme un milliard de bacilles que l'on numère exactement. Cette émulsion distribuée à la dose de 10 centimètres cubes dans des tubes scellés à la lampe est stérilisée à 57° pendant quarante-cinq minutes ; puis on ajoute 2, 5 pour 1.000 de crésol. On fait quatre injections sous-cutanées à des intervalles de sept à quatorze jours ; la première d'un quart de centimètre cube, la seconde d'un demi, la troisième de trois quarts, la quatrième d'un centimètre cube. Chaque injection contient deux fois plus de bacilles que l'injection précédente,

le nombre total des bacilles injectés étant de 2 milliards et demi. L'injection est faite dans la région deltoïdienne et provoque des réactions très modérées.

Vincent, outre l'autolysat dont nous avons déjà parlé, s'est servi d'un vaccin bacillaire préparé de la façon suivante : Vaccin polyvalent comme le précédent, au lieu d'être stérilisé par la chaleur comme la plupart des vaccins, il l'est par l'éther qui ne modifie en rien les propriétés vaccinantes. L'auteur prend des cultures sur agar de dix-huit heures à 37°. Il les émulsionne dans l'eau physiologique : 200 centimètres cubes pour une boîte de Roux, et les tue en les mélangeant et en les agitant avec 150 centimètres cubes d'éther. Au bout de vingt-quatre heures, on décante et au moment de se servir du vaccin, on chasse les dernières traces d'éther par évaporation à 38°. Ce vaccin contient 400 millions de bacilles par centimètre cube. On fait quatre ou cinq inoculations de 0 cc. 25, 0 cc. 50, 1 centimètre cube, 1 cc. 5 et 2 centimètres cubes à sept ou huit jours d'intervalle. La réaction est plus forte que celle que donne l'autolysat de bacilles vivants, c'est une réaction analogue à celle que donne le vaccin de Wright Leishmann qui dure peu de temps et est parfaitement supportable.

Maurice Renaud se sert d'un bacille de virulence moyenne cultivé sur gelose pendant quarante-huit heures. On l'émulsionne dans du sérum physiologique à la dose de 5 milligrammes de culture par centimètre cube, puis on l'expose pour le stériliser à l'irradiation d'une lampe de quartz pendant une demi-heure. Les rayons ultra-violets font perdre aux bacilles leur mobi-

lité, leur virulence ; ils deviennent incapables de se reproduire. Les expériences faites sur le cobaye montrent que trois injections de 4 à 5 centigrammes de vaccin, faites à cinq jours d'intervalle provoquent une réaction brusque et rapide, mais sans désordre grave. L'animal est complètement immunisé et des substances antimicrobiennes et antitoxiques apparaissent dans son sang.

Afin d'éviter la phase négative que l'on observait à la suite des injections de vaccin de Wright et de Pfeiffer, certains auteurs eurent l'idée d'associer au vaccin du sérum antityphique.

Le sérum antityphique, sérum d'animal déjà immunisé, confère une immunité très rapide, mais de courte durée.

Triglia et Mazznoli en 1905 inoculèrent à Poggibonsi 126 sujets pris dans des familles de typhiques à l'aide d'un vaccin préparé par Sclavo d'un mélange à parties égales de vaccin de Shiga et de sérum antityphique de chèvre. La dose était d'un demi-centimètre cube. Il y eut des troubles locaux assez accentués et des troubles généraux d'une certaine violence, mais les inoculés bien qu'habitant des maisons infectées ne contractèrent pas la maladie.

Cependant le sérum semble agir sur le vaccin de façon à rendre ses effets moins durables, car les sujets ayant reçu le vaccin seul avaient encore au bout de quatre mois un pouvoir agglutinant très marqué, alors que ceux qui avaient reçu le séro-vaccin, ne présentaient plus ce pouvoir au bout de trois mois.

Besredka en 1902 sensibilise un vaccin avec du sérum Chantemesse, c'est-à-dire qu'il se sert de bacilles mis en contact avec le sérum, de telle sorte qu'ils en absorbent les substances spécifiques. Il se sert d'une culture de vingt-quatre heures sur gelose à 37° émulsionnée dans du sérum physiologique. Cette émulsion est versée le long des parois d'un vase contenant du sérum antityphique ; les microbes tombent peu à peu au fond, on décante le liquide surnageant et on chauffe à 56° pendant une heure. Les microbes fixent ainsi toutes les substances spécifiques du sérum, ils sont sensibilisés. On les lave jusqu'à disparition des dernières traces du sérum. Il reste une masse pâteuse que l'on additionne d'eau physiologique et qui sert aux injections. Il ne se produit aucune réaction locale ou générale et on obtient une immunité presque immédiate. L'auteur admet la présence dans les bacilles injectés d'une substance sensibilisatrice ou fixateur qui est mise en liberté lorsque les bacilles deviennent la proie des phagocytes ; elle agit alors soit comme sérum préventif, soit en exaltant le travail des phagocytes.

L'immunité acquise par les animaux en expérience apparaît très rapidement mais ne dure pas plus de cinq mois.

Des essais de vaccination avec le vaccin de Besredka furent tentés en Bretagne, à Landivisiau, Morlaix, Saint-Renan, mais les injections, contrairement aux affirmations de Besredka, provoquaient des réactions très marquées et les résultats ne furent pas appréciables. Certains inoculés contractèrent même la maladie au contact d'autres typhiques, mais cependant aucun ne succomba.

VI

Tous les vaccins que nous avons étudiés sont introduits par la voie sous-cutanée dans l'organisme, certains auteurs cherchèrent à utiliser les voies digestives.

En 1904, Wright essaya de vacciner par la voie buccale, par ingestion à cinq jours d'intervalle de 1 puis 5, puis 15 centimètres cubes de vaccin. Deux personnes déjà protégées eurent une augmentation immédiate du pouvoir bactéricide, mais cette augmentation fut de courte durée; une troisième personne, non encore vaccinée eut de la diarrhée et des troubles généraux assez graves, après la troisième dose avec une diminution du pouvoir bactéricide. La phase négative était très accentuée. Chez quatre chirurgiens majors qui absorbèrent 10 centimètres cubes de vaccin on observe de même une phase négative notable. L'auteur conclut de ces tentatives qu'on peut arriver à immuniser l'homme par les voies digestives.

En 1906 Kutscher et Meinicke essayèrent vainement de vacciner des cobayes par la voie buccale. Courmont et Rochaix essayèrent aussi cette voie, mais à la suite de

troubles digestifs marqués ils y renoncèrent ; ils remarquèrent aussi que les propriétés du vaccin étaient modifiées par les différents ferments digestifs; ils adoptèrent alors la voie intestinale.

Ils se servent actuellement d'une culture sur bouillon de huit jours tuée à 53°. C'est un vaccin polyvalent de huit espèces différentes de bacilles d'Eberth. Leurs premières expériences portèrent sur des lapins. A l'aide d'une longue sonde, afin de porter le vaccin dans le gros intestin, on introduisait 100 centimètres cubes de vaccin additionné de X à XII gouttes de laudanum. Aucun trouble ne s'ensuivit, ni de l'appétit, ni de la digestion, ni de la température, ni de l'état général. On fit ainsi trois lavements à cinq jours d'intervalle. A la suite du premier lavement on observa déjà des modifications du sang analogues à celles que produit la vaccination sous-cutanée. Le pouvoir bactéricide atteignit très rapidement 1 pour 500 à 1 pour 1.000, le pouvoir agglutinant resta faible : 1 pour 20 à 1 pour 50, de même le pouvoir bactériolytique.

Pour s'assurer que les animaux étaient bien vaccinés, on leur injectait des cultures virulentes ; les animaux vaccinés résistaient alors que les témoins succombaient.

On peut donc vacciner les animaux par la voie intestinale, mais à la suite de ces lavements, ils sont en état de moindre résistance pendant un certain temps, c'est la phase négative. L'expérience montre aussi que ces animaux résistent à l'injection de toxine typhique, leur sérum est donc devenu antitoxique.

Devant ces résultats, les auteurs ont tenté de vacciner

l'homme de la même manière. Des sujets n'ayant jamais eu la fièvre typhoïde reçurent 40 centimètres cubes de vaccin additionné de X à XV gouttes de laudanum ; ces lavements ayant été parfaitement inoffensifs, les auteurs adoptèrent la dose de 100 centimètres cubes trois fois de suite à cinq jours d'intervalle. Ces lavements sont tout à fait bien tolérés, ne donnent lieu à aucune réaction, pas de fièvre, pas de troubles digestifs. On note dès le dixième jour des modifications du sérum. Le pouvoir agglutinant atteint généralement 1 pour 30, le pouvoir bactéricide varie de 1 pour 200 à 1 pour 1.000. Le pouvoir bactériolytique atteint 1 pour 20.

Cette méthode est donc très intéressante et mérite d'être appliquée plus largement.

Friedberger et Moreschi en 1906 à la suite d'expériences faites par Chantemesse essayèrent la voie intraveineuse. Ils triturent des bacilles typhiques desséchés de façon à former une poudre qui est chauffée à 120° et injectée dans la veine à la dose de 39 milligrammes.

Ils obtinrent de cette façon une immunité solide chez les animaux après une seule injection et confirment ainsi le fait énoncé par Chantemesse et Widal en 1888 que le chauffage du virus même à 120° ne détruisait pas son pouvoir immunisant.

Kraus et Stenitzer en 1908 firent de nouvelles expériences à l'aide de cultures sur agar émulsionnées dans du sérum physiologique, puis additionnées de bicarbonate de potasse et tuées par l'acide phénique. Ces expériences n'ont pas donné de résultats concluants et ne sont guère appliquables à l'homme.

Nous avons ainsi passé en revue les différents vaccins qui ont été jusqu'à présent injectés aux animaux et à l'homme. On peut dire toutefois que seuls les vaccins préparés par Wrigth Leishmann, Pfeiffer, Russel, et en France ceux de Chantemesse et Vincent ont été essayés sur une large échelle, et qu'ils ont donné des renseignements sur lesquels on peut se baser en toute confiance pour juger la méthode.

De cet exposé, il résulte avec toute la netteté possible que sous des noms d'auteurs divers, le vaccin contre la fièvre typhoïde est toujours un et unique, à savoir la toxine typhique contenue dans le corps des bacilles, toxine que l'on peut extraire ou séparer des bacilles vivants soit par des substances chimiques diverses, soit et surtout par la chaleur. Ce dernier procédé est de beaucoup le plus simple et le plus sûr. En détruisant la vitalité du microbe, il permet de conserver le corps du bacille et le poison qu'il contient, qui injecté à plusieurs reprises confère l'immunité contre le virus typhique ainsi que cela avait été établi pour la première fois par Chantemesse et Widal en 1888. Même en chauffant jusqu'à 120°, la toxine ne perd pas complètement son pouvoir immunisant, mais on peut détruire la vitalité des bacilles en chauffant moins. Chantemesse a montré en 1898 que le chauffage à 58° était suffisant pour obtenir ce résultat sans affaiblir sensiblement la toxine typhique.

VII

Les différents procédés qui ont été les plus appliqués sont tous basés sur des vaccins bacillaires. Le bacille qui doit servir doit être de faible virulence ; il est tué soit par la chaleur, soit par l'adjonction d'un antiseptique (Semple, Vincent). Le vaccin doit être absolument stérile, ce dont on s'assure par des ensemencements ou par des inoculations aux animaux. Il doit être conservé à l'abri de la lumière et de la chaleur qui l'altèrent ; enfin il doit être fraîchement fabriqué car au bout de trois mois il perd beaucoup de son activité.

Les injections sont faites dans le tissu cellulaire sous-cutané et le plus souvent dans la région daltoïdienne. Elles sont répétées trois, quatre ou cinq fois, car l'expérience a montré que l'immunité était proportionnelle au nombre des inoculations. Elles doivent être faites au minimum à sept jours d'intervalles, car plus reprochées elles sont moins efficaces et neutralisent les anticorps en voie de production, déterminés par l'injection précédente. Les règles les plus rigoureuses de l'asepsie doivent être observées ; la seringue et l'aiguille seront parfaitement stérilisées et la peau désinfectée à la teinture

d'iode. Les doses varient suivant les différents vaccins, comme nous l'avons vu.

A la suite des injections on observe des réactions locales et générales plus ou moins accentuées.

Au lieu de l'injection on constate généralement deux ou trois heures après une induration douloureuse à la pression et rouge. Le bras est engourdi et quelquefois on constate une légère adénite axillaire. Au bout de trente-six à quarante-huit heures, ces symptômes locaux ont généralement disparu.

Après la vaccination de Wright on observe une induration qui peut persister trois semaines et, phénomène curieux, lorsque le vacciné contracte la fièvre typhoïde, le lieu de l'injection redevient douloureux. Wright ayant constaté une diminution de la coagubilité du sang, cause de la réaction locale, à la suite des inoculations, recommande de prendre 1 à 3 grammes de chlorure de calcium le jour de l'injection et les deux jours qui suivent de façon à diminuer cette réaction.

Les réactions générales varient suivant les individus, elles sont le plus souvent très modérées et n'empêchent nullement le sujet de vaquer à ses occupations. A la suite d'une des injections, la première généralement, le sujet réagit d'une façon assez sensible; les injections suivantes ne sont alors suivies d'aucune réaction mais ce fait n'a rien de général ét nombre de vaccinés n'ont jamais éprouvé la moindre réaction. Le plus souvent on observe de la céphalée, du malaise, de l'anorexie, de l'insomnie; plus rarement de la fièvre, des vertiges, des frissons, des vomissements.

Il y a intérêt à faire les injections vers 4 heures de l'après-midi de façon à ce que le sujet ait devant lui une nuit de repos pendant laquelle la réaction se fera sans qu'il en éprouve aucune gène ; il s'épargnera d'ailleurs ces petits inconvénients en évitant toute fatigue, tout excès le jour des inoculations et en prenant le soir un cachet d'un gramme d'antipyrine.

La réaction générale est beaucoup plus marquée chez les sujets fatigués ou prédisposés à la fièvre typhoïde, de même chez les individus qui ont déjà eu la maladie.

On n'observe plus actuellement les phénomènes graves qui marquèrent les débuts de la vaccination : albuminurie, douleurs articulaires, herpès, tendance aux syncopes, fièvre élevée.

Des statistiques comparatives ont été dressées en Amérique pour se rendre compte des réactions provoquées par le vaccin.

Voici les chiffres indiqués par le chirurgien général de l'armée dans son rapport au secrétaire d'État à la Guerre :

		Nombre de réactions générales			
	Nombre de doses	Nulle	Peu sensible	Modérée	Sévère
	—	—	—	—	—
		%	%	%	%
En 1910					
1 seule inoculation.	16.093	63,6	31,2	4,5	0,5
2 inoculations . .	15.173	71,2	23,3	5,1	0,4
3 inoculations . .	11.754	79,6	16,3	3,8	0,2
En 1911					
1 seule inoculation.	27.720	71,5	27,2	0,9	0,1
2 inoculations . .	27.399	71,6	27	1,1	0,1
3 inoculations . .	25.718	77,3	22,1	0,4	0,08

On voit donc que les réactions nulles ou modérées sont les plus générales et que les fortes réactions ont une tendance nette à diminuer en 1911.

De plus ceux qui ont subi la vaccination complète, c'est-à-dire des 3 inoculations ne sont pas plus exposés à subir de fortes réactions.

Voici les chiffres que donne Vincent pour ses inoculations au Maroc :

	Nulle	Faible	Moy. et forte
	%	%	%
Vaccin de Wright . . .	82,5	13	4,5
Vaccin bacillaire.	81,48	14,81	3,7
Autolysat	94,27	5,71	0

Pour classer les réactions on se base sur la température. La réaction faible correspond à une température de 37 à 38°, la réaction modérée de 38 à 39°, la réaction forte au-dessus de 39°.

La phase négative n'est plus jamais constatée.

Après la vaccination de Wright et de Pfeiffer on observe en effet une période pendant laquelle la réceptivité de l'individu à la maladie est augmentée. C'est cette période qui correspond à la phase négative. D'après Wright elle répond à une stimulation de l'organisme et on ne doit pas chercher à la supprimer. Cette phase négative est marquée par la diminution du pouvoir bactéricide après une première augmentation de courte durée à la suite de l'injection. A la phase négative fait suite la phase positive, réaction d'immunité. Elle est expliquée de la façon suivante : les substances spécifiques développées par une inoculation sont fixées par les corps des bacte-

ries inoculées et l'organisme met un certain temps à abriquer d'autres corps immunisants qui apparaissent dans le sang. Cette période peut durer trois semaines, et persiste d'autant plus longtemps que les doses injectées ont été plus fortes. Pendant cette phase il ne faut donc pas faire de nouvelle inoculation qui pourrait diminuer la résistance du sujet à la maladie ; c'est pour cette raison que Wright disait qu'il ne fallait pas vacciner les individus qui pendant trois semaines après l'injection pouvaient être exposés à contracter la fièvre typhoïde. A ce sujet l'exemple des hussards de Lukuow en 1899 est bien démonstratif.

Sur 584 hommes qui composaient le régiment, 303 furent vaccinés : tous les hommes menaient la même existence ce qui n'empêcha pas dans les dix-neuf jours qui suivirent l'injection d'observer cinq cas de fièvre tyhoïde dont deux mortels chez les vaccinés alors que chez les 281 non vaccinés il n'y eut aucun cas de cette maladie.

Avec les vaccinations récemment faites en Amérique, en Angleterre et au Maroc, on n'a plus jamais constaté la phase négative. Cependant d'après Hamilton elle existe encore mais très courte, caractérisée par une diminution très brusque des substances spécifiques du sérum qui remontent ensuite rapidement, sauf les agglutinines qui remontent plus lentement. Chaque injection est suivie d'une diminution des anticorps spécifiques, mais ils se reproduisent plus rapidement et en plus grande quantité après les injections suivantes. Les accidents du début étaient dus à

l'emploi de doses trop fortes de vaccin qui sidéraient pour ainsi dire les forces réactives de l'organisme. A présent le dosage exact de chaque injection, les perfectionnements dans le mode de préparation du vaccin ont rendu la vaccination tout à fait bénigne. Le seul inconvénient est la période assez longue pendant laquelle s'échelonnent les injections. Comme on pratique en général quatre injections à huit jours d'intervalle, le sujet ne peut être complètement immunisé avant un mois et peut donc pendant ce temps contracter la maladie. Cependant on a remarqué que chez les vaccinés la fièvre typhoïde avait beaucoup moins de gravité, même chez ceux qui sont incomplètement vaccinés. Les statistiques suivantes montrent que la proportion de cas légers est plus grande chez les vaccinés que chez les non vaccinés, et que la maladie est en général moins longue et moins grave.

Statistique de Birt en 1902 portant sur 263 inoculés et 947 non inoculés

	Inoculés	Non inoculés
Nombre de malades	6,8 °/₀	14,25 °/₀
Durée moyenne de la maladie.	15 jours	28 jours
Température moyenne	39°3	39°7
Nombre de rechutes	6 °/₀	24 °/₀

Hôpital de Natal	Inoculés	Non inoculés
Cas graves	19,7 °/₀	21,98 °/₀
Décès	1 p. 9	1 p. 4

De l'Afrique du Sud allemande. Résultats de :

	Morgenroth		*Eichholz*		*Kuhn*	
	Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés
Cas de fièvre typh.	324	100	34	34	371	906
% de cas légers. . .	66	42,3			50,13	36,55
— graves. .	10	25,3			17,52	25,80
— complicat.	20	34,9	8,8	22,6		
— décès . .	4	11,1	0,	8,8	6,47	12,80

C'est sur ces faits que l'on s'est basé pour appliquer la vaccination comme moyen curatif. Le vaccin injecté par la voie sous-cutanée semble renforcer les moyens de défense de l'organisme, mais pour cela il faut que ces forces réactives puissent encore être mises en jeu, ce qui n'est plus le cas dans une infection suraiguë ou à une époque déjà avancée de la maladie ; à ce moment la vaccination serait en effet plus nuisible qu'utile, car elle introduirait dans l'organisme une nouvelle quantité d'endotoxines qui s'ajouteraient à celles que les cadavres des bacilles ont alors mises en liberté.

Les premiers malades ont été traités par Eichholz dans l'Afrique du Sud allemande. Sur 68 cas de fièvre typhoïde bien caractérisée traités par la vaccination il n'y eut aucun décès.

	Chez les vaccinés	Chez les malades traités suivant la méthode habit.
Complications graves.	8,8 %	22,6 %
Malades ayant plus de 40° de fièvre.	48,3 %	79,2 %
Durée moyenne de la maladie. .	14 jours	24 jours

John Fletcher cite 14 cas traités par une seule dose de 500 millions de bacilles. Dans trois cas désespérés l'effet fut miraculeux, et les malades furent hors de danger en vingt-quatre heures.

Smalmann, Semple et Metson, Waters et Eaton, Nichols traitèrent de la même façon un certain nombre de malades.

D'une façon générale on peut dire que les malades traités par le vaccin ont beaucoup plus de chances de résister à l'infection, on observe chez eux moins de complications et moins de décès, la durée de la maladie est beaucoup moins longue, la température moins élevée et la convalescence plus rapide.

Nous avous vu quels pouvoirs la vaccination développait dans le sérum des inoculés. Si peu de valeur qu'aient ces constatations au point de vue de l'immunité acquise, elles ont cependant leur intérêt et il y aurait avantage à faire systématiquement l'examen du sérum chez les vaccinés.

La vaccination peut être appliquée à tous ; aux femmes en dehors des périodes menstruelles, aux enfants mais en prenant soin d'utiliser des doses moins fortes : un quart de dose jusqu'à l'âge de 12 ans, une demi-dose jusqu'à quinze ans et trois quarts de dose jusqu'à 17 ans. Il vaut mieux ne pas les vacciner avant l'âge de 7 ans ; ils ont d'ailleurs très peu de réaction. Le sujet doit être parfaitement sain. Les tuberculeux, les cardiaques, les néphrétiques, les fatigués supportent mal les inoculations. On a même observé le développement de tuberculoses aiguës chez des individus en état de tuberculose

latente. Chez les paludéens l'inoculation peut déterminer l'apparition d'un accès, ainsi qu'on le constata dans l'armée anglaise et dans l'armée allemande. Vincent observa des accès quatorze à dix-huit heures après l'inoculation. On y remédie en traitant la malade par la quinine, 1 gramme sept heures avant l'heure habituelle de l'apparition de l'accès.

Les médecins allemands conseillèrent de vacciner les troupes envoyées dans les colonies avant leur départ, de même Wright ne voulait pas faire de vaccination en temps d'épidémie, afin de ne pas exposer les vaccinés aux risques de la phase négative. Mais s'il vaut mieux vacciner les troupes au repos, avant de les envoyer en expédition l'endémicité et l'épidémicité ne sont plus actuellement des contre-indications. Les exemples suivants en sont une preuve.

A Maidstone, en 1897, éclate une épidémie. Tew et Fowlerton vaccinent 84 infirmiers sur 115. Il y avait déjà eu parmi eux 15 malades, après la vaccination les non inoculés eurent encore 4 malades et les inoculés n'en eurent point.

Cullinan rapporte le fait suivant arrivé à l'asile de Richmond (Irlande). Parmi 541 pensionnaires et 114 employés éclatait, le 7 août 1900, le premier cas de fièvre typhoïde. En septembre il y avait 19 malades dont 8 dans le personnel. Cullinan entreprit alors la vaccination. Du 6 septembre au 30 novembre, 511 sujets furent inoculés, le personnel ne se laissa pas vacciner.

Voici quels furent les résultats :

	Cas de fièvre typhoïde	
Du 7 août au 6 septembre :	11 aliénés et	8 employés.
» 7 sept. » 6 octobre :	7 »	1 »
» 7 oct. » 6 novembre :	8 »	» »
» 7 nov. » 6 décembre :	11 »	3 »
» 7 déc. » 24 décembre :	0 »	5 »

A partir du 7 décembre, date à laquelle la vaccination prit fin on ne compta plus de malades parmi les aliénés vaccinés alors que dans le personnel non vacciné il y eut encore 5 cas de fièvre typhoïde.

Au point de vue de la durée de l'immunité, les vaccinations sont encore trop récentes pour pouvoir donner des indications précises. Wright au début ne croyait pas qu'elle durât plus de quatre mois, mais les résultats obtenus sur les troupes des Indes et en Egypte lui ont permis d'affirmer que cette immuité pouvait durer de trois à quatre ans.

Ainsi le 7e hussards vacciné en 1901 dans l'Afrique du Sud eut, du 21 juin 1902 au 31 décembre 1905 : 18 cas, un parmi ceux qui avaient été inoculés 2 fois (le 2 janvier 1903), un autre parmi ceux qui n'avaient été inoculés qu'une fois (le 31 janvier 1904) et 16 parmi les non inoculés (5 en 1992, 7 en 1903, 4 en 1904).)

L'examen du sérum des vaccinés montrait en février 1906, c'est-à-dire quatre ans et trois mois après la vaccination un pouvoir bactéricide de 1 pour 40 à 1 pour 60 et un pouvoir agglutinant de 1 pour 30 à 1 pour 20.

Au 11e hussards en Egypte, 234 hommes vaccinés aux Indes ne présentèrent aucun cas en 1899 et 1900.

Les résultats allemands semblent moins durables. Bassenge et Rimpau, déclarent que si l'on se base sur le pouvoir bactéricide il faut pratiquer une nouvelle vaccination aussitôt que ce pouvoir diminue, c'est-à-dire au bout de trois à six mois avec le vaccin de Pfeiffer.

Les chiffres suivants indiqués par Kuhn montrent que l'immunité baisse au bout de six mois pour disparaître après un an.

	Non vaccinés	Vaccinés depuis 2 à 6 mois	Depuis 6 à 12 mois	Depuis plus d'un an
	—	—	—	—
% de cas graves.	25,80	15,05	16,31	22,78
% de décès. . . .	12,80	4,85	7,61	10,13

D'une façon générale les résultats allemands ont été analogues aux résultats indiqués par Wright. Ils portent sur un nombre beaucoup moins considérable de cas car depuis la campagne contre les Herreros, les Allemands n'ont plus eu l'occasion d'appliquer la vaccination dans des expéditions coloniales.

Les résultats anglais et américains semblent bien confirmer cette idée que l'immunité puisse durer plusieurs années, ce qui est important au point de vue du service militaire. L'armée étant en effet particulièrement exposée à la fièvre typhoïde, et la durée du service étant de deux ans, si la vaccination était pratiquée systématiquement sur les jeunes recrues, elles pourraient être assurées d'une immunité complète, pendant tout le temps qu'elles passeraient sous les armes.

Il est d'ailleurs toujours possible et nullement dangereux de pratiquer de nouvelles vaccinations, au bout de deux à trois ans.

VIII

Nous allons maintenant voir certaines statistiques dressées pour les différents pays où la vaccination a été appliquée avec suite. Ces statistiques, surtout les premières, n'ont pas toujours été faites avec la précision désirable, n'indiquant souvent pas les doses qui ont été injectées ni le nombre d'inoculations qui ont été faites.

Mais ce manque de précision permettrait plutôt de mal juger la méthode, or les chiffres que nous indiquons montrent par leur différence frappante les résultats obtenus, alors même qu'on puisse les considérer comme étant au-dessous de la vérité. On peut donc se baser en toute confiance sur les chiffres suivants :

En 1902, le total des vaccinés parmi les troupes coloniales anglaises était de 21.815 contre 163.011 non vaccinés. Le nombre de cas de fièvre typhoïde fut de 318 avec 4 décès chez les vaccinés et de 4.236 avec 957 décès chez les non vaccinés. Les proportions étaient donc dans chaque cas de 1,4 et de 2,6 % pour la morbidité et de 0,21 et 0,63 pour la mortalité.

On constate donc deux fois moins de cas et trois fois moins de décès chez les vaccinés.

C'est surtout aux Indes que la vaccination a été et est encore faite d'une façon suivie. Le mauvais état sanitaire qui y règne, comparable à celui de l'Algérie et de la Tunisie, appela tout d'abord l'effort des médecins militaires.

En 1899, 4.502 inoculés contre 25.851 non inoculés.

	Inoculés	Non inoculés
Cas	44	657
Décès	9	146
Morbidité	0,98 °/₀	2,54 °/₀.
Mortalité	0,2 °/₀	0,56 °/₀.

En 1900, 5.999 inoculés contre 54.554 non inoculés.

	Inoculés	Non inoculés
Cas	52	731
Décès	8	224
Morbidité	0,87 °/₀	1,69 °/₀.
Mortalité	0,13 °/₀	0,58 °/₀.

En 1900, il y avait donc aux Indes 10.501 vaccinés et 80.405 non vaccinés avec 96 cas et 17 décès chez les premiers et 1.388 cas et 370 décès chez les seconds soit 0,914 °/₀ de morbidité et 0,161 °/₀ de mortalité chez les vaccinés et 1.665 et 0,444 °/₀ chez les non vaccinés.

En 1901, 4.883 vaccinés contre 55.955 non vaccinés.

	Vaccinés	Non vaccinés
Cas	32	744
Décès	3	199
Morbidité	0,66 °/₀	1,33
Mortalité	0,06 °/₀	0,36

En Egypte et à Chypre les résultats furent analogues. Aussi en 1900 sur 720 inoculés et 2.669 non inoculés on observa :

	Inoculés	Non inoculés
	1 cas	68 cas.
	1 décès	10 décès.
Morbidité	0,14 °/₀	2,55 °/₀.
Mortalité	0,14 °/₀	0,37 °/₀.

Pendant la guerre du Transvaal on vaccina près de 100.000 hommes avec les résultats suivants :

	Vaccinés	Non vaccinés
Morbidité	10,27 °/₀	38,85 °/₀.
Mortalité	0,67 °/₀	4,52 °/₀.

La morbidité était donc 4 fois supérieure et la mortalité 6 fois plus considérable chez les non vaccinés.

Wright donne les détails indiqués dans le tableau suivant :

GARNISONS	Vaccinés	Non vaccinés	NOMBRE DE CAS		MORBIDITÉ °/₀		NOMBRE DE DÉCÈS		MORTALITÉ °/₀	
			Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés
Armée des Indes, 1899 . . .	4.502	25.851	44	65	0,98	2,54	9	146	0,2	0,56
15e Hussards.	360	179	2	11	0,55	6,14	1	6	0,27	5,35
Garnison de Ladysmith . . .	1.705	10.529	35	1.489	2,05	14,14	8	329	0,47	3,12
Egypte et Chypre, 1900 . . .	720	2.669	1	68	0,14	2,55	1	10	0,14	0,37
Armée des Indes, 1900. . . .	5.999	54.554	52	731	0,87	1,69	8	224	0,13	0,58
Staff of General Hospitals Blœmfontein, 1900	108	276	16	93	14,8	35,5	1	16	0,9	5,8
Staff of Red Cross Hosp. second section. S. A., 1900. . . .	70	12	2	4	2,8	33,3	1	1	1,4	8,3
5e Bataillon Manchester Winburg. S. A., 1901-1902. . .	200	517	3	23	1,5	4,2	0	7	0	1,3
City Imperial Volunteers. S. A. 1900.	700	494	60	39	8,5	7,9	9	11	1,3	2,2
7e Hussards. S. A., 1901-1902.	307	244	9	20	2,9	8,2	0	3	0	1,2
Armée des Indes, 1901 . . .	4.883	55.955	32	744	0,66	1,33	3	199	0,06	0,36
Colonne Methuen	2.535	10.981	26	257	1	2,3				
Staff of Portland Hosp. . . .	28	13	7	3	25	23	0	1	0	7
Staff of Imperial Yeomanry Hosp. Dielfontein.	59	25	4	4	6,8	16	0	0		

	Vaccinés	Non vaccinés			Morbidité °/₀	
Stoff on imperial Yeomanry Hosp.Pretoria.	32	72	3	7	9,3	9,7
			Nombre de cas		*Décès*	
			Vaccinés	Non vaccinés	Vaccinés	Non vaccinés
Hôpital Général Natal, 1900..	1 p. 46	1 p. 12	137	1.017	3	58
Stationary Hosp. Harrismith...	1 p. 15	1 p. 53	30	265	2	5
Tintown Hosp. Ladysmith...	1 p. 14,6	1 p. 7	263	947	18	135
Portland Hosp. S. A., 1900...	1 p. 13,5	1 p. 7	54	178	4	25
Irish Hosp., S. A., 1900.....	1 p. 16	1 p. 8	80	592	5	74
Scottish National Red Cross Hosp.....	1 p. 15	1 p. 7	15	70	1	10
Imperial Yeomanry Hosp..	1 p. 11,9	1 p. 11,8	47	301	4	26

L'exemple du 7e hussards est typique. Sur 26 officiers et 524 hommes, il y eut 20 officiers et 213 hommes inoculés 2 fois ; 73 hommes inoculés 1 fois ; 6 officiers, 238 hommes non inoculés.

Dans les six premiers mois de la campagne il se produisit 29 cas de fièvre typhoïde ainsi décomposés :

6 sur les 213 inoculés 2 fois soit 2, 34 °/₀
3 — 73 — 1 — 4, 10 —
20 — 238 non inoculés — 8, 40 —

Les inoculés n'eurent aucun décès, alors qu'il s'en produisit 3 chez les non inoculés.

48 hommes non vaccinés viennent rejoindre le corps et deux mois après il y avait parmi eux quatre malades de fièvre typhoïde dont un mourut.

Cet exemple montre d'une façon frappante que plusieurs inoculations sont nécessaires pour assurer l'immunité.

Luxmore en cite un semblable tout aussi saisissant. Le 17e lanciers venu d'Ecosse en garnison à Meerut aux Indes, comprenait l'effectif suivant y compris les femmes et les enfants.

		Vaccin. 1 fois	2 fois	Non vaccin.
Officiers.	19	17	16	2
Femmes d'officiers	5	3	3	2
Soldats	490	130	108	252
Femmes et enfants de soldats.	79	0	0	79
	593	150	127	335

On observa chez les sujets vaccinés une fois deux cas sans décès (morbidité 0,72), chez ceux qui avaient été vaccinés deux fois il n'y eut aucun cas, chez les non vaccinés 59 cas et 10 décès (morbidité 18,67 °/₀, mortalité 3,48).

En 1909 une commission anglaise fut chargée de faire une enquête sur la vaccination. Un médecin fut spécialement attaché aux vaccinés dans 24 corps de troupes dont 16 avaient séjourné plus d'un an dans des régions infectées aux Indes, à Gibraltar, en Egypte et dans l'Afrique du Sud. Chaque cas de fièvre typhoïde fut examiné avec beaucoup de soin et diagnostiqué seulement après examen bactériologique.

Leishmann nous donne les résultats suivants : Sur 7.879 hommes il y avait 4.212 non vaccinés et 3.667 vaccinés. On observa les résultats décomposés dans le tableau suivant. Chez le vacciné morbidité de 6,4 °/₀₀ et mortalité

de 0,51 °/₀₀. Chez le non vacciné, morbidité de 44,4 °/₀₀ et mortalité de 6,1 °/₀₀, soit 2 fois moins de cas et 6 fois moins de décès chez les vaccinés.

Dans 3 autres corps de 4.204 hommes comprenant 2.398 non vaccinés et 1.806 vaccinés, on n'observa aucun cas de fièvre typhoïde.

CORPS	GARNISON	Date d'arrivée au corps	Effectif	Inoculés	Cas	Décès	Non inoculés	Cas	Décès
2e Roy. Fuss. . .	Trinalgherry.	Janv. 1905	1.013	198	10	1	815	59	9
17e Lanciers. . . .	Meerut.	Oct. 1905	416	412	3	0	294	71	12
Brigade R. A. . . .	Pindi.	Nov. 1905	370	60	0	0	310	7	0
14e Hussards. . . .	Bangalore.	Oct. 1906	647	386	2	0	261	4	1
2e Dorsett	Wellington.	Nov. 1906	1.107	199	1	0	908	6	0
3e Coldstreams. . .	Le Caire.	Oct. 1906	705	569	1	0	136	13	1
2e Leicester. . . .	Belgaum.	Oct. 1906	963	346	3	1	617	17	1
Connaught	Dastgaï.	Mars 1907	483	300	0	0	183	2	1
3e Worcester . . .	Wynberg.	Déc. 1907	900	220	0	0	680	3	0
2e Bedford	Gibraltar.	Sept. 1907	700	320	0	0	380	3	0
13e Brigade R. A. .	Pretoria.	Nov. 1907	375	247	1	0	128	2	0

Voici maintenant les chiffres qu'indique le colonel médecin Firth sur la vaccination aux Indes depuis 1906 :

			Non vaccinés compris			
	Vaccinés		Cas	Décès	Morbid.	Mortalité °/₀₀
1906.....	4.682	soit 66 °/₀₀ de l'effectif	1.095	224	15,6	3,19
1907.....	10.155	143 °/₀₀	910	192	13,1	2,77
1908.....	16.009	225	1.001	190	14,5	2,77
1909.....	45.566	613	639	113	8,9	1,58
1910.....	58.481	823	350	47	4,6	0,63

La morbidité totale, non vaccinés compris, est donc tombée de 15,6 °/₀ en 1906 à 4,6 °/₀₀ en 1910, c'est-à-dire à 3 fois 1/2 moins et la mortalité totale de 3,19 à 0,63 °/₀₀ c'est-à-dire à 5 fois moins. La vaccination n'a porté que sur les troupes européennes en défalquant les hommes qui avaient déjà eu la fièvre typhoïde. Dans les cas de maladies, l'auteur fait entrer les cas de fièvre para-typhoïde.

En 1910 sur les 58.681 vaccinés il y eut 195 cas dont 40 de fièvre para-typhoïde, et sur les 10.949 non vaccinés on observe 155 cas dont 4 de para-typhoïdes soit presque autant pour six fois moins d'hommes.

Le chiffre des décès fut de 22 chez les vaccinés et 25 chez les non vaccinés. Parmi les vaccinés malades 49 ou 35 °/₀ l'étaient depuis un an, 90 ou 6 °/₀ depuis deux ans, 34 ou 17 °/₀ depuis trois ans et 19 ou 9 °/₀ depuis quatre ans et 3 ou 3 °/₀ depuis plus de quatre ans. D'après ces chiffres, l'influence protectrice de la vaccination semble diminuer à partir de la seconde année.

Pendant l'année 1910 on put aussi constater un retard

dans le maximum de fréquence des cas : Alors qu'en 1906 ce maximum se produisait environ du 6e au 18e mois qui suivait l'arrivée des troupes aux Indes, en 1910 ce maximum ne fut atteint que du 38e au 42e mois.

Ainsi 1.095	cas en 1906			350	cas en 1910
189	cas dans les	6	premiers mois	48	—
506	—	18	mois qui suivirent l'arrivée des troupes	53	—
206	—	30		66	—
74	—	42		69	—
63	—	54		63	—
29	—	66		25	—
21	—	78		11	—
6	—	90		10	—
2	cas dans la dernière pér. de séjour			5	—

Dans le même rapport on trouve un tableau saisissant comparant certains corps arrivés aux Indes en 1905-1906 à d'autres venus en 1910 à la même saison avec un effectif semblable, avec un pourcentage de beaucoup plus grand de vaccinés. Ces derniers, comme on le voit, ont beaucoup moins de malades.

	Venant de :	Pourcent. des inoculés	Nombre de cas en 1906
En 1905-1906			
17e Lanciers	Angleterre	34	27
N. Artill. Roy. à cheval.	Afrique du Sud	0	5
S. —	id.	0	4
76e Artiller. de campagne.	id.	1,5	3
81e —	id.	0,9	7
82e —	id.	0,9	5
1er Fus. Northumberland.	Maurice	14	28
2e Yorkshire oriental	Angleterre	29	18
1er Rég. Comp. Occident.	id.	21	19
2e Brigade Carabiniers.	Egypte	15	15
En 1909-1910			
8e Hussards	Angleterre	98	13
X. Artill. Roy. à cheval.	Afrique du Sud	71	5
Y. —	id.	62	0
10e Artiller. de campagne.	id.	79	1
26e —	id.	79	1
92e —	id.	65	0
2e Highlanders du Cameroun.	Chine	80	2
2e Lancashire septentr.	Maurice	100	7
4e Carabiniers du Roi.	Angleterre	98	0
1er Fusiliers Irlandais.	Egypte	91	3

Les Allemands en 1904 vaccinèrent leurs troupes envoyées contre les Herreros. Sur 16.496 hommes, 7.287 furent vaccinés. (Procédé Pfeiffer-Kolle.) La morbidité fut de 99 °/₀ et la mortalité de 12,80 °/₀₀ chez les non vaccinés, chez les vaccinés :

morbidité . . . . . 57 °/₀₀
mortalité . . . . . 6,47 °/₀₀

Chez les vaccinés on observa en moyenne trois à

quatre fois moins de cas et deux fois moins de décès. Chez les vaccinés :

une fois.	1 décès	p. 9 malades.
deux »	1	—	p. 22 —
trois »	1	—	p. 36 —

Pour les 424 derniers malades en traitement, Morgenroth donne les chiffres suivants :

Vaccinés	100	4 décès.
Non vaccinés . . .	324	11. 9 °/₀ soit 4 fois plus.

Eichholz sur 34 vaccinés n'a aucun décès, sur 34 non vaccinés 8,8 °/₀ de décès.

Kuhn sur 371 vaccinés a 6,47 °/₀ de décès, sur 906 non vaccinés 12,80 °/₀.

Les résultats sont donc sensiblement les mêmes que ceux obtenus par Wright.

Aux Etats-Unis, Russel, en 1909, injecta 5.106 doses à 1.987 individus, en 1910 il en injecta 39.000 à 14.286 personnes, la plupart militaires et leurs familles. On n'observa que 7 cas chez les vaccinés, soit 0,48 °/₀₀ sans un décès, alors que dans le reste de l'armée il y eut 118 cas dont 32 suivis de mort, soit 6,5 °/₀₀ de morbidité et 0,46 de mortalité. 73 °/₀ reçurent trois doses, 21 °/₀ deux doses, et 5,7 °/₀ une dose. Ces résultats donnant 15 fois moins de cas chez les vaccinés sont infiniment supérieurs aux résultats précédents, mais il ne faut pas oublier qu'aux Indes, la fièvre typhoïde règne d'une façon endémique et qu'elle est beaucoup plus grave que dans les autres pays.

Pendant les six premiers mois de 1911, 27.720 personnes furent vaccinées : 93 °/₀ reçurent trois doses, 6 °/₀ deux doses, et 1 °/₀ une dose. Il n'y eut que trois cas de maladie dont deux ayant reçu trois doses et un deux doses.

Dans la marine 2.752 personnes furent vaccinées en 1911 avec deux cas de fièvre typhoïde et un décès. Les deux malades semblent avoir été infectés avant d'avoir reçu l'unique dose qui leur fut injectée.

En comparant les six premiers mois de 1911 à ceux de 1910, on constate 29 cas et 1 décès en 1910 contre 16 cas et 3 décès en 1911. Aucun des décédés n'était vacciné. Cette comparaison est tout à l'avantage de 1911.

Foster donne un exemple de la grande protection que donne le vaccin. Après les manœuvres d'été à Gettysborng en 1910 une compagnie du génie de 118 hommes regagna Washington à pied. Une semaine après leur arrivée les hommes présentaient six cas de fièvre typhoïde tous parmi les 24 non vaccinés soit une morbidité de de 21 °/₀, alors que les 92 vaccinés n'eurent aucun malade.

Lyster cite le cas du 11e cavalerie qui après un carrousel de dix jours à Nashville (Tennessee) regagna sa garnison de Fort Oglethorp. Dès le retour il y eut dix cas de fièvre typhoïde. 165 hommes étaient déjà vaccinés, le commandant fit aussitôt vacciner 736 hommes du régiment et 70 civils du fort. L'épidémie cessa rapidement le régiment repartit en manœuvre dans un pays où la fièvre typhoïde régnait. Il revint au bout de vingt et un

jours, sans un cas de maladie, ce qui paraît bien dû à l'inoculation préventive reçue avant le départ.

Enfin l'exemple des troupes mobilisées l'année dernière dans le Texas sur la frontière mexicaine, est particulièrement démonstratif. De mars à juin 1911, 8.097 hommes de troupes furent vaccinés à San Antonio, ce qui faisait avec les hommes déjà vaccinés, 80 % de l'effectif protégé par les inoculations. Pendant quatre mois, l'armée vécut dans un pays infecté, puisque 49 cas et 19 décès furent signalés dans la population civile. Parmi les troupes qui cependant étaient dans les conditions défavorables des manœuvres, il n'y eut que deux cas, dont un chez un conducteur civil non vacciné ; l'autre fut extrêmement bénin, aucun ne mourut.

A Galveston pendant la même période, aucun cas ne se produisit parmi les 3.000 ou 4.000 hommes de troupe qui y séjournaient, alors que dans la population civile 192 cas furent déclarés. Les troupes cependant prenaient à la ville toutes leurs provisions, l'eau et le lait et subissaient de plus tous les désavantages de la vie de camp. Dans les petits postes échelonnés sur la frontière depuis le Rio Grande jusqu'à Colombus (New-Mex) la situation sanitaire reste de même excellente.

C'est à la suite de ces derniers résultats que la vaccination devint obligatoire pour tous les militaires (Décret du 2 juin 1911). Près de 3.000 hommes subissent chaque mois la vaccination, et sans aucun inconvénient on les vaccine en même temps contre la variole.

La vaccination se répand également dans l'élément civil. En 1910, 7.251 doses ont été distribuées et 23.228

pour les six premiers mois de 1911. L'exemple de l'armée est donc suivi par la population civile qui a su apprécier tous les avantages de la vaccination. Mark-Wyman Richardson publie les résultats obtenus à l'École d'infirmières de Massachussetts (General Hosp.).

Sur 322 infirmières employées dans les hôpitaux il y eut de 1902 à 1906, 26 cas.

En 1909, on en vaccina 153 par 4 inoculations à 5 jours d'intervalle. 90 °/₀ eurent une réaction insignifiante, 10 °/₀ une réaction modérée ; une seule infirmière quitta son service pendant douze heures.

En 1909-1910, on n'observa aucun cas de fièvre typhoïde chez les vaccinées.

En 1911, sur 405 nurses vaccinées, 3 eurent la fièvre typhoïde ; deux l'avaient contractée avant l'inoculation ; la troisième fut douteuse.

La vaccination a été également entreprise au Japon où, en 1908, 2.977 hommes furent vaccinés ; en 1909 on en vaccina 24.795

Il y eut chez les vaccinés 13 cas et 1 décès et chez les non vaccinés 294 cas et 49 décès. La moyenne des jours de fièvre fut de 20,56 chez les vaccinés, et 22,52 chez les non vaccinés. Le vaccin employé par les Japonais est semblable à celui de Pfeiffer, contenant 2 milligrammes de culture tuée par centimètre cube. Première injection, 1 centimètre cube ; seconde, 2 centimètres cubes.

En France les premiers essais de vaccination méthodique furent tentés par Chantemesse en 1899 sur les étudiants qui faisaient le service des typhiques du bas-

tion 29. Après le vote favorable à la vaccination antityphique que ce professeur demanda à l'Académie de médecine, le ministre de la Guerre, M. Messimy, l'envoya avec Vincent dans la région d'Oudjda pour entreprendre la vaccination. Voici les résultats qu'ils ont communiqués et qui méritent d'être étudiés attentivement:

Quatre espèces de vaccin ont été utilisées. Celui de Wright a été le plus employé; puis les deux vaccins de Vincent et le vaccin préparé par Chantemesse ont été inoculés à un nombre à peu près égal d'hommes, environ 75. Les résultats ont été les mêmes puisque aucun des soldats ayant reçu toutes les injections vaccinales, n'a été, depuis la fin de la vaccination, atteint soit d'embarras gastrique fébrile, soit de vraie fièvre typhoïde.

Pour apprécier les effets de cette vaccination, Chantemesse a pensé qu'on ne pouvait comparer en bloc le chiffre des vaccinés, au chiffre global des non vaccinés. Il y aurait eu là une cause d'erreur, parce que dans les divers postes la fièvre typhoïde ne régnait pas avec la même intensité; on pouvait donc avoir vacciné beaucoup là où la maladie était peu répandue, et peu vacciné là où elle faisait le plus de ravages. On était ainsi entraîné à comparer des choses non comparables. Pour échapper à cette critique, il a cité les effets du vaccin qu'il a préparé, dans une localité précise où vaccinés et non vaccinés subissaient les mêmes conditions locales d'infection, vivaient de la même façon, partageaient les mêmes fatigues et la même alimentation. L'exemple le plus typique qu'il a fourni est celui de la 4e compagnie du 2e zouaves à Oudja. Tous les hommes qui, antérieure-

ment, avaient souffert de fièvre typhoïde ou d'embarras gastrique fébrile, ayant été éliminés, il resta 80 soldats. 50 d'entre eux demandèrent à être vaccinés, 30 s'y refusèrent. Trois mois plus tard, les 50 vaccinés étaient tous restés bien portants tandis que les 30 non vaccinés avaient présenté 6 malades : 4 avaient été admis à l'hôpital pour l'embarras gastrique fébrile, 2 avaient été atteints de vraie fièvre typhoïde dont une se termina par la mort.

Vincent dans la même région vaccina 129 hommes à l'aide du vaccin de Wright et 154 à l'aide de ses vaccins, soit un total de 283 hommes sur 3.065 de troupes européennes dont 150 avaient déjà eu la fièvre typhoïde ; il faut donc compter 2.632 non vaccinés. Du 1er août au 1er novembre il y eut 305 cas dont 171 de fièvre typhoïde et 134 d'embarras gastrique fébrile ; on enregistra 22 décès : donc morbidité 115,88 °/₀₀, mortalité 8,35 °/₀₀.

Parmi les 129 vaccinés avec le vaccin de Wright, un seul eut la fièvre typhoïde mais très légèrement, n'ayant atteint qu'une seule fois 39°, la maladie ne dura que quatorze jours.

Aucun des 154 vaccinés avec les vaccins polyvalents ne fut atteint.

Aucun décès ne fut constaté chez les vaccinés.

Chez les non vaccinés on eut les résultats résumés dans le tableau ci-dessous :

Fièvre typhoïde chez les non vaccinés

CAMPS	Effectif européen	Militaires ayant eu la fièvre typhoïde	Nombre de vaccinés	Non vaccinés n'ayant pas eu la fièvre typhoïde	EMBARRAS GASTRIQUE FÉBRILE		FIÈVRE TYPHOÏDE		TOTAL DES CAS Fièvre typhoïde et embarras gastr.		DÉCÈS	
					Nombre	°/₀₀	Nombre	°/₀₀	Nombre	°/₀₀	Nombre	°/₀₀
Oudjda	700	63	93	544	88	161,16	43	70	131	205,55	7	12,86
El Aïoun . . .	230	0	35	195	6	30,76	5	25,58	11	56,34	2	10,25
Taourirt. . . .	1.394	65	63	1.266	30	23,69	116	91,61	146	115,30	11	8,68
Debdou	530	2	15	513	10	19,49	3	5,84	13	25,33	0	0
Berguent . . .	211	20	77	114	0	0	4	35,08	4	35,08	2	17,54
Total et moy. .	3.065	150	283	2.632	134	50,91	171	64,97	305	115,88	22	8,35

Les vaccinés menèrent cependant la même existence que les autres troupes, dans un pays où la fièvre typhoïde régnait avec une grande fréquence, dans les mêmes mauvaises conditions hygiéniques, par la même température très élevée.

En France. Vincent a injecté son vaccin à 461 personnes dont 14 femmes et 6 enfants de 9 à 15 ans, qui supportèrent très bien les inoculations. Jamais il n'y eut le moindre accident.

Depuis le mois de mai 1911, le professeur Chantemesse a ouvert dans son service de l'Hôtel-Dieu un service de vaccination qui fonctionne avec succès. Les élèves du service, les infirmières se font vacciner. Actuellement de nombreuses personnes d'occupations variées, se présentent chaque semaine pour recevoir les inoculations. De nombreux médecins demandent l'envoi du vaccin, l'assistance publique fait vacciner les infirmières de l'Ecole de la Salpêtrière. Le professeur Guerbet a ouvert également un centre de vaccination à Rouen où il utilise le vaccin préparé par Chantemesse.

De tous ces résultats nous pouvons conclure que la vaccination antityphique est efficace, et qu'elle est tout à fait inoffensive. Le nombre des cas de fièvre typhoïde diminue d'une façon frappante chez les vaccinés ; le nombre des décès subit une diminution encore plus grande. D'autre part les atteintes de dothiénentérie chez les vaccinés sont en général beaucoup moins graves.

Mais pour arriver à ce résultat, il faut supporter plusieurs inoculations. Devant le peu de gêne qu'elles provoquent, ce n'est qu'un très petit effort que doit

faire le sujet qui désire être vacciné. Vincent dit, en effet, qu'après son départ, beaucoup d'hommes se présentèrent, volontairement, pour subir la vaccination. De même les Anglais, allant aux Indes, profitent du long repos que leur impose la traversée pour demander au médecin la vaccination.

Mais de même que pour la variole, la vaccination contre la fièvre typhoïde ne protège pas d'une façon absolue, et il y a, malgré ses progrès, toujours des cas de fièvre typhoïde chez les vaccinés ; les hommes se comportent donc vis-à-vis du vaccin comme les animaux, chez lesquels Chantemesse et Widal constatèrent des insuccès dans leurs expériences de 1888. C'est pourquoi il ne faut pas renoncer aux moyens de prophylaxie ordinaire. Les Anglais l'ont si bien compris que, aux Indes où la vaccination a cependant donné des résultats remarquables, ils séparent les troupes nouvellement arrivées des anciennes. Ils ont établi des dépôts de convalescents à Naini Tal et à Wellington pour dépister les porteurs de germes ; ils continuent à appliquer des règles hygiéniques sévères.

La surveillance des eaux de boisson, des aliments, la désinfection du linge, des selles, l'isolement des typhiques, contribueront donc comme par le passé à lutter contre la maladie.

C'est à l'armée que semble devoir s'appliquer tout d'abord la vaccination antityphique. Les cas y sont en effet encore très nombreux, surtout en Algérie et en Tunisie où la morbidité a atteint de, 1903 à 1907, 23,7 °/₀₀ et où la mortalité est proportionnellement triple de

celle des troupes métropolitaines (109 décès en Algérie et 211 en France en 1908).

Les jeunes soldats sont particulièrement exposés, il faut donc les vacciner aussitôt leur arrivée au corps, et autant que possible avant les mois chauds qui amènent toujours une recrudescence de la maladie.

En temps de campagne coloniale, de guerre européenne, la vaccination devrait être rendue obligatoire. Les chiffres des dernières guerres sont vraiment effrayants. Dans la guerre de Sécession, 80.000 cas.

Dans la guerre russo-turque, 24.473 cas et 8.900 décès sur 240.000 hommes de troupes russes.

En 1870, 73.393 cas et 6.965 décès du côté allemand.

En Tunisie, 1881, 4.200 cas et 1.039 décès sur 20.000 hommes du corps expéditionnaire.

Dans la guerre hispano-américaine, 20.738 cas et 1.580 décès sur 107.972 hommes de troupes américaines, soit 86 % de la mortalité totale observée pendant la guerre.

Dans la guerre sud-africaine 31.118 cas et 5.877 décès.

En Chine, 1900, 638 cas et 100 décès dans le corps expéditionnaire français de 14.500 hommes.

Enfin en Mandchourie les Russes eurent 17.033 cas, et 28 à 40 % des décès furent dus à la fièvre typhoïde.

Chaque guerre, on le voit, ramène des épidémies qui laissent autant de morts que les batailles les plus meurtrières.

Actuellement au Maroc la fièvre typhoïde exerce ses ravages ; ce que l'on aurait certainement évité par la vaccination obligatoire de tous les hommes du corps expé-

ditionnaire, à l'exemple des Américains. En dehors de l'armée et de la marine, la vaccination rendrait les mêmes services dans toutes les collectivités : ouvriers des mines, des chemins de fer, dans les colonies où les Européens payent un lourd tribut à la maladie. Le personnel médical, médecins et infirmiers, en contact journalier avec les typhiques doivent donner l'exemple. Ils sont en effet fréquemment atteints (1.227 cas et 187 décès chez les infirmiers militaires de 1896 à 1908). Il semble inutile d'attendre qu'éclate une épidémie, de se préoccuper de l'état sanitaire des lieux pour commencer la vaccination. De même que pour la variole, les enfants des écoles vers l'âge de 15 ans devraient subir la vaccination. On verrait alors, les résultats obtenus en font foi, diminuer brusquement la morbidité typhique, et les autres moyens de lutte aidant, on arriverait ainsi à se rendre maître de cette terrible maladie qui fait encore trop de victimes et laisse souvent chez ceux qu'elle épargne des suites irréparables.

Le professeur Chantemesse a demandé à l'Académie de s'associer à une croisade pour la vaccination préventive. Puisse la voix de ce médecin, dont le nom reste attaché à la découverte expérimentale d'une méthode de vaccination efficace et inoffensive contre l'infection typhique, qui, le premier, l'a appliquée chez l'homme en France, qui, depuis, la préconise chaque jour, ne pas rencontrer des oreilles volontairement fermées. Il y a là une œuvre de salut national à laquelle s'efforcent toutes les nations civilisées. La France où la vaccination antityphique a pris naissance, où la fièvre typhoïde fait,

comme dans toutes les contrées de l'Europe méridionale, un nombre immense de victimes, restera-t-elle, par indifférence, une nation retardataire à préparer énergiquement la résistance contre le fléau qu'est cette maladie ?

CONCLUSIONS

En résumé, la vaccination contre la fièvre typhoïde, dont la découverte expérimentale fut faite en France par Chantemesse et Widal en 1888, est une méthode qui peut être pratiquée chez l'homme sans dangers et presque toujours avec succès ainsi qu'en font foi les résultats obtenus jusqu'ici, surtout aux Indes et en Amérique. C'est pourquoi, sans pour cela renoncer aux moyens prophylactiques ordinaires qui trouveront toujours leurs indications, il semble nécessaire d'étendre l'application de cette vaccination dans tous les pays où la fièvre typhoïde exerce ses ravages, particulièrement aux colonies dont la réputation sanitaire est si mauvaise. Dans toutes les grandes agglomérations d'hommes, surtout dans les régions méridionales où le virus de la fièvre typhoïde trouve les conditions les plus favorables pour persister, les grandes villes, les centres industriels, l'armée, le bénéfice de la vaccination serait certainement immense. Celle-ci est applicable aux hommes, surtout

dans la jeunesse, aux femmes et aux enfants. Elle est simple, efficace et inoffensive à la seule condition de n'être appliquée préventivement qu'à des personnes en bonne santé.

Vu : le Président de la thèse,
CHANTEMESSE

Vu : le Doyen.
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD

BIBLIOGRAPHIE

Aldridge. — Prevention of enteric fever in India. J. R. A. M. C., 1909.

Balthazard. — Toxine et antitoxine typhique. Thèse, Paris, 1903.

O. Bail. — Untersuchungen uber Typhus u. Cholerás. Immunitæt. Arch. f. Hyg. Bd LII, 1905,

Bassenge. — Uber das Wesen, die Wirksamkeit und Haltbarkeit des nach Briegerschen Struttelmethode hergestellen Typhus Schutzsotoffes. D. med. Wochenschrift, 1907.

Bassenge et Rimpau. — Beitrag zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Typhus. Centr. Bl. f. Bakter, 1904.

Bassenge et Mayer. — Zur Schutzimfhung gegen Typhus. D. med. Wochenschrift, nº 10, 1905.

Baumgarten et A. Wolffowicz. — Uber Injekvtionsversuche mit Typhus bacillen. Centr. Bl. f. Klin. medic., nº 4, 1887.

Beumer et Peiper. — Zur Œtiologischen Bedentung der Typhus bacillen. Cent. Bl. f. Klin. medic., 1886.

Besredka. — De l'immunisation active contre la peste, le choléra et l'infection typhique. Annales de l'Inst. Pasteur, 1902.

— De l'antiendotoxine typhique et des antiendotoxines en général. Annales de l'Inst. Pasteur, 1906.

Birt. — Enteric fever in the inoculated. Brit. Med. Journ., n° 2141, 1901.

Bischoff. — Das Typhusimm unisierungs verfahren nach Brieger. Zeitschrift. f. Hyg. u. Infek. Krank. Bd LIV, 1906.

A. Braun. — L'immunisation active contre la f. thyphoïde. Lyon médical, n° 13, 1906.

Brieger, Kilasato et Wassermann. — Uber Immunität u. Giftfestigung. Zetschrift f. Hyg., HII, 1892.

Brieger. — Uber Darstellung einer specifische wirkenden substanz aus Typhus bacillen. D. med. Wochenschrift, n° 27, 1902, 30 juin 1904.

— Uber Schutzimpfung gegen Typhus u. Cholera. D. Kolonial Kongress, 1905, Berlin, 1906.

Buist. — Antityph. Inoculation. J. R. A. M. C., 613 622, 1907.

Beitrage zur Schutzimpfung gegen Typhus. Bearbeitet in der Med. Abteilung der Kgls Preuss. Kriegsministerium H. 28. Berlin, 1905.

Beobachtung uber Ergebnisse der Typhuschutzimpfung in der Schutztruppe f. S. W. Afrika. Arch. f. Shiffs u. Tropen Hyg. Bd IX, 1905.

Bulletins de l'Académie de Médecine, 1909-1910.

Casagrandi et Trincas. — Sopra un vaccino e siero antitifico ottenuto con colture in essudato sterile. Soc. tra. Cult. Sienz. med. Cagliari, 1907.

Castellini. — Prove di vaccinazione antitifica nell'uomo. Rivista critica di clinica medica n° 40, 42, 1907.

Castellani. — Observations on typhoïd vaccination in man with attenuated live cultures. Lancet, vol. II, n° 8, 1909.

Chantemesse. — Toxine typhique soluble. Congrès de Madrid. Presse médicale, 13 avril 1898.

Chantemesse et Widal. — Recherches sur le bacille typh. et l'étiologie de la fièvre typhoïde. Arch. de physiologie normale et pathologique, p. 217, 1887.

— De l'immunité contre le virus de la fièvre typhoïde, conférée par les substances solubles. Annales de l'Institut Pasteur, 1888.

— Etude expérimentale sur l'exaltation, l'immunisation et la thérapeutique de l'infection typhique. Annales de l'Institut Pasteur, 1892.

A. Chantemesse. — Prophylaxie et vaccination contre la f. typhoïde. Bullet. Acad. de Méd. Séance 7 décembre 1909.

— Sur la prophylaxie de la f. typhoïde. Bullet. Acad. de Méd. Séance du 28 décembre 1909.

— Sur la prophylaxie de la f. typh. Bullet. Acad. de Méd. Séance du 8 février 1910.

— Sur la vaccination antityphique. Bullet. Acad. de Méd. Séance du 14 février 1911.

— Vaccination antityphoïde. Bullet. Acad. de Méd. Séance du 5 décembre 1911.

— Sur la vaccination antityphoïde. Bullet. Acad. de Méd. Séance du 19 décembre 1911.

Courmont et Rochaix. — Immunisation par la voie intestinale. Acad. des Sciences, 20 mars 1911.

— La vaccination antityphique par la voie intestinale. Presse Médicale, 3 juin 1911.

Conradi. — Deutsche med. Wochenschrift, 8 janvier 1903.

Cole et Rufus. — Experimenteller Beitrag zur Typhus immunitat Zeitschrift f. Hyg. u Infekt. Krank. Bd, XLVI, 1904.

A. Crombie. — Some further statistics regarding the effect of inoculation against typh. fever in S. W. Afrika. Lancet, vol. II, n° 7-18, 1902.

W.-S. Crosthwait. — Notes on a case of enteric fever which had received a first dose of antityphoïd serum, J. R. A. M. C. 87, 1908.

Cullinan. — Reports of the R. Acad. of Ireland, 1901.

V. Drigalsky. — Uber Ergebnisse bei der Bekampfung der Typhus, nach. R. Koch. Centr. Bl. f. Bakter Abt. I. Bd XXXV, 1904.

S. K. Dziergowsky. — Uber Prœventivimpfungen gegen Typhus Mikrobiologische Gesellschaft zu Saint-Pétersbourg, 21 mai 1904.

Eicholz. — Einige Erfahrungen uber den Typhus verlauf bei geimpften und nicht geimpften mannschaften der Schutz truppe fur S. W. Afrika. Munchener med. Wochenschrift, 777-779, 1907.

Firth. (R.-H.). — A statistical study of antienteric inoculation. J. R. A. M. C., n° 6, 1911.

Fletcher (J.-P.). — A rational indication for bacterial vaccine in typh. fever with a report of 14 cases. Journ. of the american med. Association, 15 avril 1911.

Foster. — Antityphoïd vaccination. J. of the amer. med. Assoc., p. 1808, 1910.

Fox (R.-H.). — The present position of antiphoïd inoculations and the desirability of its use for missionaries and others proceedings to tropical climates. J. of. Trop. med. a. Hyg., 1er juillet 1908.

Frænkel et Simmonds. — Die œtiologische Bedeutung des Typhus bacillus. Hambourg et Leipzig, 1886.

Frænkel. — Zur Lehre von des pathogenen Eigenschaften des Typhus bacillus. Centr. Bl. zur klin medic., n° 10, 1886.

Friedberger et Moreschi. — Vergleichende Untersuchungen uber die aktive Immunisierung von kaninchen gegen cholera au. Typhus. Centr. Bl. f. Bakter Bd. XXXIX, 1905.

— Uber Typhuschutzimpfungen. Centr. Bl. f. Bakter Bd. XXXIX, 1905.

— Beitrag. zur aktiven Immunisierung des Menschen gegen Typhus. D. med. Wochenschrift XXXII, 1906.

Gazoli. — Una esperienze di immunizzazione attiva contra la febbra tifoide nell'uomo. Corriere San. Milano, 742-761, 1908.

Graham. — Record of antityphoïd inoculation performed on the third Battalion. Coldstreams Guards. J. R. A. M. C., 429-432, 1908.

Grattan et Webb. — The preparation of antityphoïd vaccine. Journ. of compared Path. u. Therap., juin 1908 id., J. R. A. M. C., 62-67, 1909.

— Antityphoïd vaccination in the army. Transvaal med Journ., 136-139, 1909.

Hartsock. — Antityphoïd vaccination Journ. of the am. med. Assoc. Vol. XIV, 1910.

Hamilton (A.). — Experiments in antityph. inoculation. Transaction of the Chicago Path. Society. Vol. VIII, 1911.

Hahn (G.). — Uber die baktericide Wirkung des Menschen Blutserums gegenuber Typhus bacillen. D. arch. f. Klin. med. Bd. XXXII, 1905.

— Immunisierung u. Heilversuche mit den plasmatischen Zellsæften von Bakterien. Munchener med. Wochenschrift, 1897.

Harrisson. — Report on the result of experiments in connection with antityphoïd vaccine. J. of R. A. M. C., mai 1907.

— Memorandum regarding antityphoïd inoculation J. R. A. M. C., 63 à 65, 1906.

Hetsch. — Die wissenschaftlichen Grundlagen der Typhusschutz impfung. Berlin, 1906.

Hetsch et Kutscher. — Vergleichen de Untersuchungen uber verschiedene Verfahren der Typhus chutzimpfung. B. Specialler Teil. Klin. Yahrb. Bd. XIV, 1905.

Hoffmann. — Prufung des Meyer Bergellschen Typhus serum. D. med. Wochenschrift, 564-568, 1909.

Hollis. — Medical Record, p. 622, 1910.

Job et Grysez. — Vaccination antityphique. Revue d'Hy., 363-371, 1906.

Kolle (W). — Vergleichende Untersuchungen uber verschiedene Verfahren der Typhusschutz impfung. A. Allgm Teil. Klin. Yahrbuch, 1905.

— Uber den Stand der Typhusschutzimpfungsfrage auf Grund der neuesten Untersuchungen. D. med. Wochenschrift, XXXI, 1905.

— Veroffentlichungen aus dem Gebiete des militærsanitatswesen id., XXVIII, 1905.

Kraus et V. Stenitzer. — Uber anaphylaktische Erscheinun-

gen bei Immunisie rung mit Giften der typhus und paratyphus bacillen. Wiener, Klin. Wochenschrift. 645-647, 1908.

Kuhn. — Weitere Beobacht ungen uber die Ergebnisse der Typhusschutz impfung in der Schutz truppe f. S. W. Afrika. D. milit. Zeitschrift, 118, 1907.

Kutscher. — Ergangungsband des Handb. der path. mikroganismen, 1906.

Kutscher et Meinicke. — Zeitschrift f. Hyg., avril 1906.

Lamb et Foster. — Scientific memoir of the Government of India, nº 21, 1906.

Landouzy. — Sur l'emploi facultatif de la vaccination antityphique dans l'armée. Presse médicale, 2 sept. 1911.

Lamotte. — La vaccination antityphique. Scalpel. Liège, 21-23, 1907-1908.

Leishmann. — The blood changes following typhoïd inoculation. J. R. A. M. C., 1905.

— The progress of antityphoïd inoculation in the army, J. R. A. M. C., mai 1907.

— Statistical table of the recent results of antityphoïd inoculation. J. R. A. M. C. Vol. XII, 1909.

— Some points concerning typhoïd vaccine. Practitioner, vol. 85, 1910.

Leishmann Harrisson. — Smallmann Tulloch. An investigation. Upon the blood changes following antityphoïd vaccine. Journ. of. Hyg. Bd. V. 1905.

Leishmann Harrisson Grattan Webb. Kennedy. Third report on experiments in connection with antityph. vaccine J. R. A. M. C. Vol. XI, 1908.

H. Ludke. — Grundzuge der modernen Behandlung und Bekampfung des Abdominal Typhus. Abhandl. a. d. Gesamtgebiet der prakt med. Bd. XI, 1909, Wuzbourg.

Luxmore. — Report on the outbreak of enteric and on the effect of anti typhoïd inoculation among the 17 th. Lanciers. Meerut India. J. R. A. M. C., mai 1907.

Macfadyen. — On the bacteriolytic power of the blood and on its relation to the problem of antityphoïd inocu-

lations. Lond. Brit. Med. Journ., p. 882, 1903.

— Upon the immunising effects of the intracellular contents of the typhus bacillus as obtained by thé disintegration of the organism at the temperatur of liquid air. Proc. of the R. Soc. Vol. LXXI, 1903.

Meyer et Bergell. — Uber typhus immunisserung. Berlin-Klin. Wochenschrift. p. 568-572, 1907.

Morgenroth. — Beobachtung uber Ergebnisse der Typhus Schutztruppe f. S. W. Afrika. Arch. f. Schiffs u. Truhen Hyg. 517-529, 1905.

Nattan-Larrier. — Prophylaxie de la fièvre typhoïde par le vaccin de Wright. Presse médicale, p. 779, 1904.

Netter. — Inoculations préventives contre la fièvre typhoïde. Bulletins de l'Inst. Pasteur, n° 24, 1906.

Nichols. — Journ. of amer. med. Assoc., p. 2038, 1909.

Paladino-Blandini. — Profilassi specifica del tifo abdominale. Annali d'igiene esperimentale, fasc. 2, 1905.

Pearson. — Report on certain enteric fever inoculation statistics provided by lt-col. R. J. S. Simpson. Lond. Brit. Med. Journ. 1243, 1246, 1904.

Pescarolo et Quadrone. — Aktive Immunisation durch subkutane injektionen lebender typhus bacillen bei Ebertscher Infektion Centr. Bl. f. innere Med. n° 40, 1908.

Peju. — Essai de vaccination antityphique. Saint-Etienne, Loire Médicale, 245, 254, 1907.

Pfeiffer et Kolle. — Experimentele Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfungen des Meuschen gegen Typhus ab dominalis. D. med. Wochenschrift, 12 nov. 1896.

Pfeiffer et Marx. — Uber Schutzimpfungen gegen Cholera und Typhus D. med. Wochenschrift, n° 31, 1898.

Pfeiffer. — Uber Schutzimpfungen des Menschen bei Typhus Cholera und Pest. Centr. Bl. f. Bakter. Bd. XII, 1907.

— Uber Schutzimpfungen des Menschen bei Typhus Centr. Bl. f. Bakter 705, 717, 1908.

Ramond. — Fièvre typhoïde expérimentale. Presse médicale, 16 juillet 1898.

M. Renaud. — Etude biologique du vaccin antityphique. Presse médicale, 15 juillet 1911.

Rodet et Laggriffoul. — Sérum antityphique, et propriétés bactéricides et antibactéricides. Compt. Rend. Soc. Biologie, 9 novembre 1907.

Russell. — The prevention of typh. fever by vaccination and and by early diagnosis and isolation The military Surgeon. Vol. XXIV, 1909.

— Antityphoïd vaccination. Bulletin of J. Kopkins Hosp., mars 1910.

— The immediate result. of the administration of 3.600 doses.

— The prevention and treatment of typhoïd fever with antityphoïd. vaccine. Boston med. a. Surg. Journ., 1911.

M. W. Richardson et Lesley Spooner. — Antityphoïd inoculation as introduced into certain training schools for nurses in Massachussets. Boston med. a. Surg. Journ., 1911.

Report of the surgeon general to the secretary of war U.S.A. army, 1911.

Reichskolonialamt. — Bd. I. Administratives Teil. Berlin, 1909.

Sacquépée et Chevrel. — Vaccination active croisée de bacilles typhiques et paratyphiques. Compt. rend. Soc. biol., t. XIX, 1905.

Sanarelli. — Études sur la fièvre typhoïde expérimentale. Annales Inst. Pasteur, 1892.

Sanadzé. — Recherches expérimentales sur la réaction de fixation de Bordet-Gengon particulièrement étudiée dans des sérums antityphiques. Compt. rend. Soc. Biologie, 1908.

Sanborn. — Antityphoïd vaccination. Boston med. a Surg. Journ., 4 juin 1908.

Sanitäts bericht uber die kaiserliche Schutztruppe f. S. W. Afrika während des Herreros u. Hottentottenaufstandes fur die Zeit von, 1er janvier 1904 *bis*, 31 mars 1907, Berlin, 1907.

Sappington. — Studies in typhoïd vaccines and opsonins. Journ. of med. research. vol. 12, 1910.

Sclavo. — Di un primo esperimento publico di vaccinazione antitifica esseguita in Italia. Rivista critica di clin. med., n° 40, 1905.

Semple. — A preliminary note on the vaccine therapy of enteric fever. Lancet, 12 juin 1909.

Semple et Matson. — On the preparation and keeping properties of antityph. vaccine. Lancet, n° 7, 1909.

Schoene. — Spezifische komplement bindende Stoffe im Blutserum von Typhus bacillenträgern, 1908. Munch. med. Wochenschrift, 1063-1065.

Schuder. — Zeitzschrift für artzliche Fortbildung, 1910.

Shaw. W. Vernon. — The immunisation of animals by the bacillus typhosus. Lancet, Vol. II, 1903.

Shiga. — Uber aktive Immunisierung der Menschen gegen den Typhus bacillus. Berlin. Klin. Wochenschrift, p. 99, 1904.

Shoemaker. — Observation on prophylactic inoculation against typhoïd fever. N.-York med. Journ., 265-267, 1909.

Sirotinin. — Die Uebertragung von Typhus bacillen auf Versuchsthiere. Zeitschrift f. Hyg. Bd. I, 1886.

Smallmann. — A preliniminary note on the use of antityphoid vaccine in the treatement of enteric fever. J. R. A. M. C., 136-136, 1909.

Smith. — Antityphoïd or antienteric inoculation. Jour. of the trop. med. Vol. II, 1904.

Stern. — Uber Immunität gegen abdominal Typhus. D. med. Wochenschrift, n° 37, 1892.

Stevenson. — The prophylactic treatment of enteric fever by inoculation. The Dublin Journ. of med science, XII, 1902.

Tooth. — Inoculation against enteric fever. St.-Barth. hosp. Journ., 67-69, 1906.

Torday. — The question of immunisation against typhoïd. Budapest orv. upsag. 977-979, 1907.

Triglia et Mazzuoli. — Prose di vaccinazione antitifica esseguita in Poggibonsi. Clinica medica italiana, n° 2, 1906.

Verhandlung der D Kolonial Kongress, 1905. Berlin, 1906.

Vincent. — Les méthodes de vaccination antityphique, leur emploi dans l'armée. Arch. de méd. et de pharm. milit., 424-454, 1908.

— Rapport sur les épidémies. Journ. Off., 6 nov. 1909.

— Sur la vaccination antityphique. Soc. biologie, 29 juil. 1911.

— Remarques sur la vaccination antityphique. Presse médicale, 29 nov. 1911.

— Résultats de la vaccination antityphoïdique au Maroc. Revue d'hyg. et de police sanitaire, 20 décembre 1911.

— Les bases expérimentales de la vaccination antityphique. Comp. rend. Acad. des Sciences, T. LLL, n° 6, 1910.

— Sur l'immunisation active de l'homme contre la fièvre typhoïde. Nouveau vaccin antityphique. *Ibid.*, t. LLL, n° 8, 1910.

Walker. — Enteric fever in the inoculated. Brit. med. Journ., n° 2141, 1901.

Wards. — Some notes on the results of antienteric inoculation. J. R. A. M. C. 436, 448, 1906.

Wassermann. — Experimentellen Beitræge zur Frage der aktiven Immunisierung des Menschen. Festschrift. f. R. Koch. Centr. Bl. f. Bakter Bd. XXXV, 1904.

Wassermann et Coli. — Experimentellen Beitrag zur Typhus immunität, Zeitschrift f. Hyg., t. XLVI, 1904.

Watters. — Vaccines in typhoïd. Clinique Chicago, 429-481, 1909.

Watters et Eaton. — Medical Record. 75-93, 1909.

Wilson. — J. R. A. M. C., p. 191, 1919.

Wright et Semple. — Remarks on vaccination against typhoïd fever. Brit. med. Journ., 30 janvier 1897.

Wright et Lamb. — Observations on the question of the

influence wich is exerted by the agglutinins in the infected organism. Lancet,23 déc. 1899.

Wright. — On the method of measuring the bactericidal power of the blood for experimental purposes, Lancet 1e déc. 1900.

Wright et Leishmann. — Remarks on the results which have been obtained by the antityphoïd inoculations and on the methods which have been employed in the preparation of the vaccine Brit. med. Journ., 20 janvier 1900.

Wright. — On the changes effected by antityphoïd inoculation in the bactericidal power of the blood with remarks on the probable significance of these changes. Lancet,14 sept. 1901.

— On the results obtained by antityphoïd inoculation in the case of an epidemic of typhoïd fever which occured in the Richmond Asylum Dublin. Brit. med. Journ., 26 oct. 1902.

— Synopsis of the results which heve been obtained by antityphoïd inoculations, Lancet, 6 sept. 1902.

— On the bacteriolytic power of the blood and on its relation to the problem of antityphoïd inoculation and the recent work of Dr Macfadyen. Brit. med. Journ., 4 avril 1903.

— On antityphoïd inoculation. Practitioner, février et mai 1904.

— A short treatise of antityphoïd inoculation. Westminster, 1904.

Yvert. — Les méthodes de vaccination antityphique. Gazette des hôpit. de Lyon, 1909.

MAYENNE, IMPRIMERIE CHARLES COLIN